

Acta Genetica et Statistica Medica

Condidit: Gunnar Dahlberg †

REDACTORES:

L. van Bogaert
Anvers

F. J. Kallmann
New York

A. Polman †
Groningen

J. A. Böök
Uppsala

R. Ceppellini
Milano

H. Nachtsheim
Berlin

J. A. Fraser Roberts
London

T. Kemp
København

A. Franceschetti
Genève

J. V. Neel
Ann Arbor, Mich.

R. Turpin
Paris

J. Mohr
Oslo

EDITORES ET COLLABORATORES:

A. C. Allison, Oxford

A. G. Bearn, New York

J. W. Bruins, Deventer

L. L. Cavalli-Sforza, Parma

E. Essen-Möller, Lund

N. Ford Walker, Toronto

J. François, Gand

F. C. Fraser, Montreal

N. Freire-Maia, Curitiba

J. Frézal, Paris

T. Furuhashi, Tokyo

R. Grubb, Lund

A. Hässig, Bern

K. Henningsen, København

K. Hilden, Helsinki

J. Huizinga, Utrecht

D. Klein, Genève

P. C. Koller, London

M. Lamy, Paris

C. A. Larson, Lund

T. Larsson, Stockholm

H. Lehmann, London

J. Lejeune, Paris

P. Levine, Raritan, N. J.

F. Mainx, Wien

A. E. Mourant, London

G. B. Oakland, Ottawa

Ø. Ødegård, Oslo

F. Osborn, New York

P. O. Pedersen, København

U. Pfändler, La Chaux-de-Fonds

S. Refsum, Oslo

L. D. Sanghvi, Bombay

B. Sekla, Praha

M. Siniscalco, Napoli

T. Sjögren, Stockholm

E. T. O. Slater, London

M. A. Soliman, Cairo

A. C. Stevenson, Belfast

E. Strömberg, Aarhus

J. Sutter, Paris

F. Vogel, Berlin

SECRETARIUS:

M. Hauge, København

Supplementum ad Vol. 10 (1960)

Neurodermitis - Asthma - Rhinitis

Eine genetisch-allergologische Studie


von U. W. Schnyder

mit einem Vorwort von Prof. Dr. H. Storck

BASEL (Schweiz)

S. KARGER

NEW YORK



Digitized by the Internet Archive
in 2024

Neurodermitis Asthma — Rhinitis

Eine genetisch-allergologische Studie

von U. W. SCHNYDER

Oberarzt der Dermatologischen Universitätsklinik Zürich

Mit einem Vorwort von Prof. Dr. H. STORCK

Direktor der Dermatologischen Universitätsklinik Zürich

Mit 14 Abbildungen im Text
und auf einer farbigen Tafel



BASEL (Schweiz)

S. K A R G E R

NEW YORK

Supplementum ad

Acta Genetica et Statistica Medica Vol. 10 (1960)
International Archives of Allergy and Applied
Immunology Vol. 17 (1960)

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten
Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es auch nicht gestattet, dieses Buch oder Teile
daraus auf photomechanischem Wege (Photokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.



Copyright 1960 by S. Karger AG., Basel
Printed in Switzerland by Buchdruckerei Stäfa AG., Stäfa
Clichés: Abereg-Steiner & Cie. AG., Bern

Index

Einleitung und Problemstellung	1
I. Die Häufigkeitsverhältnisse	
A. Bisherige Untersuchungen	4
B. Eigene Untersuchungen	8
1. Disposition und Vorbereitung der Populationsstatistik	8
2. Methodik der medizinischen und statistischen Auswertung	9
3. Material	11
4. Alter und Geschlecht der Antwortenden	11
5. Häufigkeit von Asthma bronchiale resp. asthmoider Bronchitis, Rhinitis atopica und Neurodermitis	12
6. Häufigkeiten der einzelnen atopischen Krankheiten und ihrer Kombinationen	14
7. Häufigkeit der Genotypen und Genfrequenz für die Erbgangshypothesen Rezessivität und Dominanz	18
II. Die zwillingspathologischen Verhältnisse	
A. Bisherige Untersuchungen	23
B. Eigene Untersuchungen	24
1. Materialgewinnung	24
2. Zwillingsdiagnostik	24
3. Prüfung auf Interessantheitsauslese	25
4. Kasuistik	25
5. Diskussion der Ergebnisse	25
III. Die familienpathologischen Verhältnisse	
A. Bisherige Untersuchungen	28
B. Eigene Untersuchungen	35
1. Material	35
2. Methodik	37
3. Prüfung auf genetische Zusammengehörigkeit der Atopien und der Allergien im weiteren Sinn	38
4. Das korrelative Verhalten der Atopien und der «minor allergies»	40
5. Häufigkeit von Urticaria, Kontaktekzem und Medikamentenüberempfindlichkeiten bei Atopikern	44
6. Geschlechtsverteilung der Atopien	46
7. Das Manifestationsalter und seine Beziehungen zur familiären Belastung	49
8. Die phänotypischen Belastungsverhältnisse	50
a) Definition der phänotypischen Belastung	50

b) Belastungsverhältnisse der Neurodermitiker	50
c) Belastungsverhältnisse der Asthma-Rhinitiker (Respirations- atopiker)	52
d) Belastungsverhältnisse der «hauttestpositiven» und «hauttest- negativen» Atopiker	53
9. Das intrafamiliäre Verhalten der Reaginbildung	57
10. Die Erbgangsfrage	60
IV. Körperhabitus und Atopie	
A. Einleitung und bisherige Untersuchungen	73
B. Eigene Untersuchungen	75
1. Problemstellung	75
2. Methodik der Habitusdiagnostik	75
3. Größe und Altersverteilung des Materials	77
4. Die Habitusverhältnisse der Atopiker und Atopie-Konduktoren	80
V. Die biologische Bedeutung der Ergebnisse	84
VI. Zusammenfassung	87
VII. Stammbaumdokumentation	92
VIII. Literaturverzeichnis	100

Vorwort

Die allergischen Krankheiten der «Atopie», d. h. Neurodermitis, Kindereczem, Asthma und Rhinitis atopica, stellen noch viele ungelöste Probleme hinsichtlich Pathogenese, spezifischer Diagnostik und Therapie. Die vorliegende Arbeit von U. W. SCHNYDER erzielte durch *gruppenmedizinische* Untersuchungen interessante Resultate.

Aus einer Bevölkerungsstatistik der Stadt Zürich konnte das relativ häufige Vorkommen der Rhinitis atopica, das weniger häufige Auftreten von Asthma bronchiale und das relativ seltene der Neurodermitis disseminata erwiesen werden. Es zeigte sich, daß diese Krankheitsbilder einzeln oder kombiniert miteinander in Beziehung stehen. Die Bedeutung der erblichen Disposition ließ sich an der überwiegenden Konkordanz der Erkrankungen eineiiger Zwillinge erweisen. Die familienpathologischen Untersuchungen zeigten zudem einwandfrei, daß medikamentöse Allergie, Kontakteczem und Urticaria bei Atopikern nicht häufiger auftreten als bei Gesunden, was neben den bereits bekannten allergologischen Besonderheiten dieser Krankheiten erneut auf einen anderen pathogenetischen Mechanismus hindeutet.

Das Vorkommen von Hautreaginen bei den atopischen Affektionen scheint von erblichen Faktoren abhängig zu sein, indem bei eineiigen Zwillingen Hautpositivität oder -negativität parallel gingen und in den meisten Familien Erkrankte vorwiegend positive oder negative Hautreagibilität aufwiesen. Diese Tatsache stützt die schon lange geäußerte Vermutung, daß das Vorhandensein von Hautreaginen für die Entstehung der Krankheitsbilder nicht obligat ist. Das Befallensein von Haut, Nasenschleimhaut oder Bronchien, d. h. die Wahl des «Schockorgans», ist ebenfalls weitgehend von erblichen Faktoren abhängig. Bei der in der Arbeit nachgegangenen Hypothese einer unregelmäßig autosomal-dominanten Ver-

erbung der Atopien scheint nun aber doch eine Erkrankung nicht schicksalsmäßig auftreten zu müssen, indem ein großer Spielraum der Manifestation (Penetranz) durch wechselnde Umweltfaktoren und Lebensgewohnheiten bestehen bleibt. Ob nun aber andererseits bei fehlender erblicher Disposition der Mensch keinesfalls an atopischen Leiden erkranken kann, sollte erst experimentell bewiesen werden. Bei dem notwendigen Vorkommen von Solitärfällen bei unregelmäßiger Dominanz ist allerdings das Fehlen einer latenten Disposition nur schwer sicherzustellen.

Die konstitutionspathologischen Untersuchungen ergaben das überraschende Resultat, daß die 21–40jährigen Atopiker vorwiegend leptosomer und myoser Konstitution sind, die 41–60jährigen Atopiker hingegen habitusmäßig meistens zum pyknischen Formenkreis gehören, genau so wie die genotypisch belasteten, aber phaenotypisch gesunden Atopiekonduktoren dieser Altersklasse. Dies zeigt einmal mehr, wie notwendig die Berücksichtigung des Alters bei statistischen Untersuchungen ist, um Fehlschlüsse zu vermeiden.

Die interessanten und statistisch gesicherten Untersuchungen SCHNYDERS weisen auf die außerordentliche Bedeutung der erblichen Disposition für die Pathogenese der atopischen Krankheiten hin, was mit neueren Untersuchungen der Klinik über die besondere Einstellung des vegetativen Nervensystems bei Atopikern übereinstimmt.

Die vorliegende Arbeit soll nicht nur einen Beitrag zum Problem der Atopien darstellen, sondern das biologische Verständnis für die erblichen Dispositionskrankheiten überhaupt fördern, deren Wesen allzu oft nur unter dem Gesichtspunkt des exogenen actiologischen Prinzipes betrachtet wird.

Zürich, im Juli 1960

H. Storck

Einleitung und Problemstellung

1902 stellten RICHET UND PORTIER den experimental-immunologischen Begriff der *Anaphylaxie* auf. Kurz darauf schuf der Kliniker v. PIRQUET den Begriff der Allergie, womit er die Andersartigkeit der Reaktion des Organismus beim Zweitkontakt mit einem Agens akzentuieren wollte. In der Folgezeit wurde der Begriff der Allergie auf «Überempfindlichkeit schlechthin» ausgedehnt (DOERR), wobei man in Analogie zu den anaphylaktischen Erscheinungen die Antigen-Antikörperreaktion auch als pathogenetischen Grundvorgang der Allergien postulierte. So faßten WEICHARDT (1905) und WOLFF-EISNER (1906) den Heuschnupfen, sowie MELTZER (1910) das Bronchialasthma als anaphylaktische Phänomene auf. Merkwürdigerweise kann man aber im Serum von Asthmatikern und Heuschnupfenpatienten in vitro keine Antikörper nachweisen. Wohl gelingt dies im Prausnitz-Küstnerschen Versuch. Das Serum von Pollenallergikern muß also Substanzen enthalten, deren Reaktion mit dem Antigen man bis heute nur an den Zellen des kutan-vasculären Systems nachweisen kann. Schon PR AUSNITZ UND KÜSTNER bezweifelten deshalb, ob es sich bei diesen Substanzen um anaphylaktische Antikörper handle, zumal es ihnen nicht gelang, mit Serum eines Fischidiosynkrasikers durch Hinzufügen des spezifischen Antigens Praecipitine sowie Komplementbindung zu erzeugen, was anderseits mit dem Serum experimentell sensibilisierter Tiere gelingt.

Erst COCA grenzte 1923 solche menschlichen Idiosynkrasien von den Anaphylaxien ab. Diese spezielle Art der Überempfindlichkeitsreaktion nannte er «Atopie» (daneben stehend) und die Antikörper «Reagine» zur Unterscheidung von den anaphylaktischen Antikörpern. Unter dem Oberbegriff Atopie verstand er Krankheiten wie das Asthma bronchiale und den Heuschnupfen, die durch folgende *immunologische* Kriterien charakterisiert seien: Prausnitz-Küstnersche Reaktion positiv, keine Komplementbin-

dung, keine placentare Übertragung, relative Thermolabilität und positive intrakutane Sofortreaktion. Als weiteres Kriterium hob er die *Erblichkeit* hervor.

Die immunologische Wesensverschiedenheit von Atopie und Anaphylaxie wurde in der Folge von namhaften Allergologen bestritten. So spricht z. B. DOERR vom falschen Prinzip COCAS und anderer, besonders amerikanischer Autoren, «die Fülle der klinischen Bilder durch verschiedene Unterteilungen in ein System bringen zu wollen» und stellt ihnen «die konsequente Bemühung, das Gemeinsame aller klinischen Erscheinungen durch Gruppierung um das *zentrale* Phänomen der Anaphylaxie zu erfassen», als allein berechtigt gegenüber. Auch KÄMMERER (1954) glaubt, daß mit der fortschreitenden Erkenntnis sich der unitaristische Standpunkt schließlich als richtig erweise.

Ohne auf das Für und Wider des immunologischen Gegensatzes zwischen Atopie und Anaphylaxie einzutreten, bleibt doch die Tatsache bestehen, daß beim Asthma und Heuschnupfen, wie auch beim Kindereczem und der Neurodermitis disseminata, welche WISE UND SULZBERGER nachträglich dem atopischen Formenkreis zuordneten, familiäres Vorkommen «atopischer» Manifestationen – wenn auch kein konstantes – so doch ein häufiges Phänomen ist.

In der vorliegenden Arbeit soll nun zu folgenden Fragen Stellung genommen werden:

1. Welche Krankheiten gehören zum Formenkreis der Atopien?
2. Spielt der Erblichkeitsfaktor nur bei den familiären oder auch bei den nichtfamiliären Atopiefällen eine Rolle?
3. Wie sind die Erblichkeitsverhältnisse der Atopiker, die mit positiven und derjenigen, die mit negativen Sofortreaktionen einhergehen?
4. Wie fallen die Intrakutanteste bei familiären Atopiefällen aus?
5. Ist der Begriff Atopie gleichbedeutend mit hereditär prädisponierter Allergie? Wenn nein, welches ist die Definition der Atopie?
6. Sind die Atopiker anfälliger als die übrigen Menschen für nicht-atopische allergische Krankheiten, wie Kontaktekzeme, Medikamentenidiosynkrasien und Urticaria?
7. Zeigen die Atopien eine Geschlechtsdisposition? Wenn ja, welche Bedeutung muß ihr beigemessen werden?
8. Zeigt der Atopiker eine spezielle Affinität zu einem der Kretschmerschen Habustypen?
9. Welche Bedeutung kommt dem Genotypus bei den Atopien zu?

Weder die Allergielehre noch die Genetik haben sich mit diesen Fragen eingehend beschäftigt. Die erstere befaßte sich fast ausschließlich mit der Antigen-Antikörperreaktion, während sich die Genetik allzu verkrampft auf den Standpunkt stellte, daß bei diesen Krankheitsbildern auch die Heredität eine Rolle spiele.

Die Wechselbeziehungen zwischen Heredität und Reaginbildung werden einerseits populationsgenetisch, anderseits mit den Methoden der Zwillings- und Familienforschung untersucht. So richtet sich diese Arbeit sowohl an den Allergologen als auch an den Humangenetiker.

Die vorliegende Arbeit wurde im Frühjahr 1956 unter meinem damaligen Lehrer Prof. Dr. G. MIESCHER begonnen. Der glückliche Umstand wollte es, daß sein Nachfolger Prof. Dr. H. STORCK die Arbeit nicht nur förderte, sondern durch neue Fragestellungen wesentlich zu ihrem Gelingen beigetragen hat. Beiden Lehrern bin ich zu besonderem Dank verpflichtet und verbunden.

Die Ergebnisse stellen das Resultat einer Teamarbeit dar. Die Herren Th. ALBRECHT, P. BOVET, A. HAYNAL und insbesondere W. KLUNKER waren mir bei der Aufarbeitung des populationsstatistischen, familien- und zwillingspathologischen Materials behilflich. Bei einzelnen mathematischen Fragen ließ ich mich durch Herrn Prof. Dr. phil. E. BATSCHELET in Basel beraten, wofür ich ihm bestens danke. Frl. C. FILUS führte die anthropologischen Messungen durch. Allen Mitarbeitern danke ich an dieser Stelle herzlich. Ich erhielt durch sie manche Anregung. Herrn Dr. med. G. ANDERS, Oberassistent am Zoologischen Institut der Universität Zürich (Direktor Prof. Dr. E. HADORN) danke ich für die kritische Durchsicht des Manuskriptes. Dem Zeichner der Abbildungen und Stammbäume, Herrn stud. ing. H. MENZI, schulde ich für seine fromschöne und sorgfältige Arbeit Dank.

Ferner danke ich den praktizierenden Ärzten, die bereitwillig ihre medizinischen Akten zur Verfügung stellten.

Die kostspieligen Untersuchungen wären nicht möglich gewesen ohne die großzügige finanzielle Unterstützung von öffentlicher und privater Hand. Die populationsstatistische Untersuchung wurde durch einen Kredit des Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung ermöglicht. Die familienpathologischen Untersuchungen finanzierte die Fritz-Hoffmann-La Roche-Stiftung zur Förderung wissenschaftlicher Arbeitsgemeinschaften in der Schweiz. Für die anthropologischen und allergologischen Familienuntersuchungen stellte die Sandoz-Stiftung Basel die Mittel zur Verfügung. Dem Schweizerischen Nationalfonds und den privaten Stiftungen sei an dieser Stelle herzlich gedankt.

Trotz dieser günstigen äußeren Umstände war die ganze Untersuchung nur möglich dank der vorbildlichen Mitarbeit von 1525 Kranken und mehr als 12000 Gesunden. Die vorliegende Arbeit hat den Beweis erbracht, daß unsere Bevölkerung der medizinischen Forschung auch dann Interesse und Verständnis entgegenbringt, wenn sie keinen unmittelbaren Nutzen erhoffen darf. Ihr gebührt darum der spezielle Dank!

Dank dem Entgegenkommen der Redaktionskollegien von *Acta Genetica et Statistica Medica* und *International Archives of Allergy and Applied Immunology* wird die Arbeit einem größeren Leserkreis zugänglich gemacht. Schließlich danke ich Herrn THOMAS KARGER für die sorgfältige Drucklegung des vorliegenden Buches.

I. Die Häufigkeitsverhältnisse

A. BISHERIGE UNTERSUCHUNGEN

Die Häufigkeit der allergischen Diathese wird von COLMES, GUILD UND RACKEMANN auf nur 1% geschätzt, während COOKE UND VAN DER VEER (1916), SPAIN UND COOKE (1924), EDGREEN (1943), HANHART (1952) und TIPS (1954) Häufigkeiten zwischen 2,53% (TIPS) und 30% (HANHART) finden. Ein Grund der erheblichen Häufigkeitsunterschiede (1–30%) dürfte darauf zurückzuführen sein, daß bei den allergischen Krankheiten die Grenzen zwischen krankhafter Reaktionsweise und Norm oft äußerst unscharfe und fließende sind. Ferner gehören die «Allergien» zu den Leiden mit zeitlich beschränkter Manifestation; ein Umstand, der sowohl die Erfassung ihrer Häufigkeit in der Population als auch die familienpathologische Bearbeitung erschwert.

Eine Reihe größerer Enqueten bestehen über die Morbidität spezieller Krankheiten, so z. B. über *Asthma bronchiale* und *Heuschnupfen*. Die Resultate sind so unterschiedlich, daß die Frage der Asthma- bzw. Heuschnupfen-Morbidität noch weit davon entfernt ist, geklärt zu sein. In Tabelle 1 sind die Asthma-Morbiditäten aufgeführt, die zwischen 0,05% (TIEFENSEE) und 7% (TIPS) schwanken. Die Häufigkeitsunterschiede dürften außer den bereits oben angeführten Gründen auch folgende Ursachen haben: fehlende Alterskorrektur, verschiedenes Erfassungsalter, Überhöhung der Erkrankungsquote infolge Nichtbeantwortung von Enqueten durch Gesunde und verschiedene Art der Befragung. Trotzdem deuten die erwähnten Untersuchungen darauf hin, daß Asthma bronchiale in sozial höhergestellten Bevölkerungsschichten häufiger vorkommt als in der Durchschnittsbevölkerung.

Ähnliche Verhältnisse finden sich bei den in Tabelle 2 erwähnten Morbiditätsangaben über Rhinitis pollinosa. Die Heuschnupfen-Morbidität schwankt zwischen 0,13% bei Landarbeitern (REHSTEINER) und 16,1% bei Studenten und Akademikern (TIPS). HANHART hat, auf der Arbeit seines Schülers REHSTEINER basierend, die Vermutung geäußert, die unterschiedliche Morbidität des Heuschnupfens in sozial verschiedenen Schichten beruhe auf sozialen Auslesevorgängen (assortative mating). Von verschiedenen Autoren wurde die Echtheit der von REHSTEINER gefundenen unterschied-

Tabelle 1

Häufigkeit von Asthma bronchiale in verschiedenen Bevölkerungsschichten

Autor Jahr	Untersuchte Bevölkerung	Anzahl der untersuchten Personen	Asthma-morbidität (%)
TIPS (1954)	Studenten, Akademiker	198	7
VAUGHAN (1934)	städtische Bevölkerung	508	6,2
SERVICE (1939)	gehobene Stadtbevölkerung	3 143	3,6
BAAGØE (1936)	Ärzte	100	3
RIVIÈRE (1932)	Krankenschwestern, Patienten	258	2
EDGREN (1943)	Erwachsene, 20–40jährig	298	2
GRANT (1957)	Studenten	4 571	manifest 1,9 Status n. 3,3
GUTMAN (1958)	Israel	10 443	1,33
DOELEMANN (1958)	Schulkinder	269 015	1,22
CATSCH (1943)	Nervöse, Geistesranke	1 961	0,8–1,4
QUARLES VAN UFFORD (1958)	Niederlande, Rekruten	171 737	0,93
WILLIAMS (1958)	Großbritannien Durchschnittsbevölkerung	36 889	0,85
ERIKSON-LIHR (1958)	Finnland		
	Schulkinder Westküste Schulkinder Helsinki	5 000 28 000	0,6 0,7
ORIE (1958)	Nordholländer	40 000	0,59
ALBRECHT v. u. DWERSTEG (1953)	Süd Hessen	662 211	0,54
CLAUSSEN (1948)	Norwegen: 86 Distrikte	295 356	0,4
SERAFINI (1958)	Italien: Industriearbeiter	3 364 419	0,43
	Handel	528 862	0,30
	Landwirtschaft	1 972 272	0,24
ZIPPERLEN (1934)	Württemberg: Gesamtbevölker.	2 652 075	0,22
TIEFENSEE (1926)	Ostpreußen: Gesamtbevölkerung	2 387 718	0,05

Tabelle 2

Häufigkeit von Heuschnupfen in verschiedenen Bevölkerungsschichten

Autor Jahr	Untersuchte Bevölkerung	Anzahl der untersuchten Personen	R-Morbidität (%)
TIPS (1954)	Studenten, Akademiker	198	16,1
VAN ARSDEL UND MOTULSKY (1959)	Studenten und Studentinnen	5 818	12,0
SERVICE (1936)	begüterte Stadtbevölkerung	3 143	10,6
HAYNAL (1959)	Gutsituierte Stadtbevölkerung Unt. Schichten d. Stadtbevölk.	519 364	9,8 2,7
SPOUJITCH (1958)	Allergiker Landbevölkerung Stadtbevölkerung von Belgrad (vorwiegend Pappel- Überempfindlichkeit)	89 223 nicht angegeben	9,2 f. Ra 1,8 f. Rp 4,8 23,0
WILLIAMS (1951)	Studenten der Universität Wales	1 198	3,0
STOCKS (1949)	Personen aller Stände	37 458	1,0 (korr.)
CATSCH (1943)	Frauen } Vorw. Nerven- und Männer } Geistesranke	1961	0,9 1,1
BAAGØE (1936)	Ärzte Ärztfamilien	100 538	1,0 0,2
RIVIÈRE (1932)	Krankenschwestern und bett- lägerige Patienten	258	0,5-1,0
WILLIAMS (1958)	Frauen } Sprechstunde Männer }	nicht angegeben	0,44 0,74
REHSTEINER (1926)	Landarbeiter Arbeiter Akademiker	12 600	0,13 0,12-0,2 1,6-4,9

lichen Häufigkeit bei sozial und regional verschiedenen Bevölkerungsgruppen angezweifelt. Insbesondere wurde geltend gemacht, daß der Heuschnupfen infolge Indolenz und geringerer Selbstbeobachtung den bildungsmäßig einfacheren Bevölkerungsschichten bei Befragungen leichter entgehe als den gebildeteren Schichten.

HAYNAL hat u. a. auch die familiäre Häufigkeit von allergischen Rhinitiden in 88 unausgewählten Familien von 16jährigen Schülern der Stadt Zürich bestimmt. Nach dem väterlichen Beruf wurden die Familien in zwei sozial unterschiedliche Gruppen aufgeteilt und die Rhinitis-Morbidität sozial-statistisch analysiert. Auch er fand in den sozial bessergestellten Familien eine signifikant höhere Rhinitis-Morbidität (9,8‰) als in den sozial schlechtergestellten Familien (2,7‰).

Über die atopischen Hautkrankheiten (*konstitutionelles Kinder-ekzem, Neurodermitis disseminata*), deren entité morbide immer noch zur Diskussion steht (vgl. BANDMANN, SCHNYDER), bestehen keine eigentlichen Morbiditätsstatistiken. VON PFAUNDLER schätzt die Häufigkeit des konstitutionellen Kinderekzems auf 10%. Von 1024 ein- bis fünfjährigen Kindern hatten 3,1% meist im ersten Lebensjahr ein Ekzem (WALKER UND WARIN, 1956). Die Morbidität soll sich in der jüngsten Vergangenheit vermindert haben, eine Feststellung, die sich aber auf die von Krieg und Nachkriegszeit betroffenen Länder bezieht. Aus der Schweiz, den USA und Schweden wurde über gleichbleibende Verhältnisse berichtet (OPITZ, 1955).

SCHWARTZ veranschlagt die Morbidität der Neurodermitis disseminata (d. h. der atopischen Hautmanifestationen nach dem 2. Altersjahr) auf 0,1‰, während HAYNAL in sozial bessergestellten Familien eine Häufigkeit von 1,5‰ und in sozial niedrigeren Familien eine solche von 0,8‰ fand. SULZBERGER schätzt 1957 die Morbidität aller atopischen Hautkrankheiten in den Vereinigten Staaten auf 3–4‰.

Obwohl über Asthma bronchiale und Rhinitis pollinosa eine Reihe von Häufigkeitsstatistiken vorliegen, fehlen doch solche, die Einblick in das korrelative Verhalten der erwähnten Krankheiten vermitteln.

Einzig CATSCH befaßte sich 1943 im Rahmen einer Häufigkeitsuntersuchung über allergische Krankheiten auch mit *korrelationsstatistischen* Fragen. Nach seinen Untersuchungen, die sich auf 1961 Menschen erstrecken, verhalten sich Heuschnupfen, Rhinitis

vasomotorica, Asthma bronchiale, Ekzeme (!), Urticaria, Conjunctivitiden, Migräne und Herpes simplex nicht voneinander unabhängig und zufällig, sondern positiv korrelativ. Vor CATSCH hat man sich kaum mit dem korrelativen Verhalten der Allergien im statistischen Sinn befaßt, obwohl BESNIER schon 1891 aus der großen Fülle klinischer Bilder, die später dem übergeordneten Begriff der allergischen Diathese zugeordnet wurden, die besonders häufige und typische Merkmalskombination «Asthma-Ekzem» hervorhob.

Für die genetische Betrachtungsweise sind aber nicht nur die Morbiditäten der einzelnen allergischen Haut- und Schleimhautkrankheiten, die zudem schwierig zu schätzen sind, von Bedeutung. Ebenso aufschlußreich sind Morbiditätsstatistiken, die sich mit den Häufigkeiten der verschiedenen Krankheiten und *ihrer Kombinationen* befassen.

Um in erster Linie diese Lücke zu schließen, haben wir im April 1958 in der Stadt Zürich eine Volksbefragung zur «Erfassung der Häufigkeit von Asthma bronchiale, Heuschnupfen und Ekzemen» durchgeführt.

B. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. *Disposition und Vorbereitung der Populationsstatistik*

Für die Befragung wurde die steuerzahlende Bevölkerung der Stadt Zürich ausgewählt, d. h. ein Einzugsgebiet, das demjenigen unseres familienpathologischen Krankengutes am ehesten entspricht. Der Plan, in die Befragung gleichzeitig eine ländliche Gegend einzubeziehen – um das Vorkommen regionaler Isolate zu prüfen – wurde aus technischen und finanziellen Überlegungen fallengelassen. Die Einwohnerkontrolle stellte uns das Einwohnerregister zur Verfügung. An jeden 15. Steuerzahler der Stadt Zürich, insgesamt an 15632 Personen, wurde ein Fragebogen verschickt, dem ein Begleitschreiben der Klinikdirektion und ein weiteres Empfehlungsschreiben angesehener politischer Persönlichkeiten von Kanton und Stadt Zürich sowie der medizinischen Fakultät der Universität Zürich beigelegt waren, welche die Umfrage auf allgemeinverständliche Weise erläuterten. Der Stadtpräsident der Stadt Zürich, Herr Dr. E. Landolt – dafür sei ihm

auch an dieser Stelle gedankt – berief außerdem vor der Versendung der Fragebogen eine Pressekonferenz ein, an welcher zu Händen der Presse über Sinn und Zweck der Befragung orientiert wurde. Die zürcherische Tagespresse hat denn auch die Bevölkerung eingehend über die Enquete aufgeklärt.

2. Methodik der medizinischen und statistischen Auswertung

Die eingegangenen Fragebogen wurden vorerst in solche mit negativen und positiven Antworten aufgeteilt. Die «Negativen» wurden nicht weiter untersucht. Alle Fragebogen mit Hinweisen auf allergische Krankheiten wurden weiter bearbeitet. Wenn möglich verifizierten wir die Diagnose durch Rücksprache mit den behandelnden Ärzten. Alle Probanden, die positive Angaben über allergische Krankheiten machten, jedoch nie einen Arzt konsultiert hatten, oder deren Angaben mit Arztauskünften in Widerspruch standen, wurden zur Sicherung der Diagnose persönlich nachuntersucht. Bei der Diagnosestellung gingen wir nach folgenden Kriterien vor:

Asthma bronchiale wurde auf Grund der klinischen Symptomatologie diagnostiziert. Als Bronchialasthma wurde ein Fall gewertet, wenn eine anfallsweise, rezidivierende, expiratorische Dyspnoe, begleitet von Bronchialsekretion, Husten oder Pfeifen bestand.

Asthmoide Bronchitis diagnostizierten wir bei chronischer Bronchitis mit asthmoiden Beschwerden (expiratorische Dyspnoe, Bronchialsekretion, Husten, Pfeifen).

Bei der Diagnose *Heuschnupfen (Rhinitis pollinosa)* mußten wir häufig auf anamnestiche Angaben abstellen, da die Mehrzahl der Patienten in einem beschwerdefreien Intervall untersucht wurde. Als sichere Symptome werteten wir abundante anfallsweise Rhinorrhoe, fakultativ vergesellschaftet mit heftigen Niesanfällen sowie conjunctivalen Reizerscheinungen (Augenbrennen, Photophobie) in der Pollensaison.

Rhinitische Beschwerden, ausgelöst durch Hausstaub, Haustiere, Nahrungsmittel usw. faßten wir unter dem Begriff *Rhinitis allergica* zusammen.

Unter dem Begriff *Rhinitis vasomotorica* figurieren nur solche Fälle mit Rhinorrhoe, Niesen und conjunctivalen Reizerscheinungen, bei denen anamnestisch keine Abhängigkeit von bestimmten

Inhalations- und Nahrungsmittelallergenen vorlag. Es handelt sich um Rhinorrhöen, die durch Aufregung, Licht, plötzliche Temperaturschwankungen (Abkühlung) oder ohne faßbare Ursache in Erscheinung treten.

Als *Kontaktexzeme* bezeichneten wir die durch exogene Stoffe ausgelösten ekzematösen Hauterscheinungen.

Die *Kontaktdermatitiden* schließen jene Fälle ein, die auf Kontakt mit Primeln, Rhusarten, Heftpflaster, Jod, usw. mit einer akuten, in wenigen Tagen abklingenden Schwellung, Rötung und evtl. Blasenbildung reagierten.

Mikrobiell-parasitäre und *kryptogenetische* (endogene) Ekzeme wurden speziell registriert.

Die Diagnose *Neurodermitis disseminata* wurde in Fällen gestellt, welche klinisch-morphologisch die wesentlichen Charakteristika dieser Dermatoze aufwiesen. Solche sind: ekzematöide, lichenöide und pruriginöse Hautveränderungen mit vorwiegender Lokalisation in den Beugen, chronischer, oft saisonabhängiger Verlauf, fakultative Vergesellschaftung mit Asthma bronchiale und Rhinitis atopica sowie familiäre Belastung mit Atopien. Fragliche Fälle, die sich nicht eindeutig dem Formenkreis der Neurodermitis zuordnen ließen, wurden als *chronische Ekzeme* bezeichnet.

Die nachfolgenden Allergien wurden nur bei solchen Probanden registriert, die mindestens eine atopische Manifestation angaben:

Die akute und chronische Urticaria subsummieren wir unter der Diagnose «*Urticaria*». Sie unterscheiden sich wohl durch den Verlauf, aber nicht morphologisch. Die akute Form dauert wenige Tage bis Wochen, während die chronische Urticaria monate- oder sogar jahrelang, wenn auch mit gelegentlich symptomfreien Intervallen, persistiert. Die urticariellen Arzneimittelexantheme figurieren unter «*Urticaria*», da es sich bei solchen Arzneimittell allergien häufig nur um Vermutungsdiagnosen handelt, die sich weder durch Haut- noch In-Vitro-Teste objektivieren ließen.

Die *Medikamentenallergiegruppe* umfaßt das ganze Spektrum der scarlatiniformen, morbilliformen, purpuriformen, ekzematoiden, lichenoiden, akneiformen und polymorphen Hauterscheinungen, die nach mehrmaliger Einnahme bestimmter Medikamente auftraten.

Bei allen statistischen Signifikanz-Berechnungen nehmen wir in der Folge an, daß bei einer Überschreitungswahrscheinlichkeit

$P > 5\%$ die Häufigkeitsunterschiede statistisch nicht gesichert sind; bei

$P > 1\%$, aber $< 5\%$ eine schwache Sicherung und bei

$P < 1\%$ eine starke Sicherung vorhanden ist.

Das Konfidenzintervall (P_u = untere Konfidenzgrenze, P_o = obere Konfidenzgrenze) ist durchwegs für eine statistische Sicherheit von 95% berechnet*.

3. Material

Von der Post wurden 15632 Fragebogen versandt. 201 Briefe waren nicht zustellbar, so daß 15431 Fragebogen ihren Bestimmungsort erreichten.

Von diesen 15431 Fragebogen (100%) wurden 8268 (53,58%) an die Dermatologische Klinik Zürich retourniert. 22 (0,27%) mußten aus folgenden Gründen ausgeschieden werden: Adressat verstorben 2, geisteskrank 7, altersbehindert 1, Auskunft verweigert 8 und im Ausland 4. Somit verblieben 8246 Fragebogen, die medizinisch bearbeitet wurden.

7163 Fragebogen (46,42%) wurden nicht zurückgesandt. Auf eine Mahnung der Säumigen bzw. eine nochmalige Versendung des Fragebogens haben wir verzichtet, da wir damit höchstens weitere 20% hätten erfassen können.

4. Alter und Geschlecht der Antwortenden

Die Antwortenden setzen sich aus 5469 Männern (66,32%) und 2777 Frauen (33,68%) zusammen. Da wir jeden 15. steuerzahlenden Einwohner der Stadt Zürich befragen wollten, überwiegen in den Altersklassen von 23–65 Jahren die Männer bedeutend, da von den Frauen nur die Ledigen, Geschiedenen und Verwitweten erfaßt wurden, von den Männern aber auch die Verheirateten. Die Antwortenden zeigen folgenden Altersaufbau:

* Für die Prinzipien und Formeln der angewandten statistischen Methoden sei auf «Grundriß der biologischen Statistik» von Erna Weber, 3. Aufl., Verlag G. Fischer Jena, 1957 und auf «Mathematische Statistik» von B. L. Van der Waerden, Springer-Verlag, Berlin/Göttingen/Heidelberg, 1957, verwiesen.

Altersklasse	männlich	weiblich	Total
15-19	1	—	1
20-24	483	402	885
25-29	628	265	893
30-34	579	181	760
35-39	538	180	718
40-44	487	158	645
45-49	577	184	761
50-54	563	216	779
55-59	522	261	783
60-64	401	252	653
65-69	269	228	497
70-74	200	187	387
75-79	127	139	266
80-84	49	64	113
85-89	14	27	41
90-94	4	8	12
95-99	1	—	1

5. Häufigkeit von *Asthma bronchiale* bzw. *asthmoider Bronchitis*, *Rhinitis atopica* und *Neurodermitis*

In der nachfolgenden Tabelle 3 sind die beobachteten Häufigkeiten von *Asthma bronchiale*, *asthmoider Bronchitis*, *Rhinitis pollinosa*, *Rhinitis allergica*, *Rhinitis vasomotorica* und *Neurodermitis disseminata* aufgeführt.

Da von den befragten 15409 steuerzahlenden Einwohnern der Stadt Zürich nur 8246 Personen geantwortet haben, entsteht die Frage, inwieweit durch das Nichtantworten von 7163 Personen *Auswahleffekte* auf die gefundene Morbidität einwirken. Im Idealfall ist der Anteil der Kranken in beiden Gruppen proportional gleich groß. Nur in diesem Fall repräsentiert die aus der Gruppe der Antwortenden ermittelte Morbidität zugleich die wahre Morbidität der ganzen Stichprobe, die wir als echte Morbidität (M_e) bezeichnen.

Theoretisch können aber unter den Nichtantwortenden 0 bis 100% Kranke sein. Doch ist nicht anzunehmen, daß die Gesunden der Befragung ein größeres Interesse entgegengebracht haben als die Kranken. Wir nehmen deshalb an, daß der Anteil der Kranken in der Gruppe der Nichtantwortenden keinesfalls größer ist als in der

Gruppe der Antwortenden. Wahrscheinlich haben die Kranken sogar an der Befragung ein größeres Interesse bekundet als die Gesunden. Die Gruppe der Antwortenden weist deshalb eher einen Krankheitsüberhang auf. Die Zahl der Kranken, bezogen auf die Zahl der Antwortenden, ergibt demnach wahrscheinlich eine überhöhte Morbidität. Wir bezeichnen sie als die maximale Morbidität (M_{\max}). Die Zahl der Kranken, bezogen auf die Zahl der befragten Personen, aber gibt die untere oder minimale Morbidität (M_{\min}) an. Die echte Morbidität (M_e) dürfte zwischen der maximalen und minimalen Morbidität liegen, ohne daß sie sich im vorliegenden Material genauer bestimmen ließe. Wahrscheinlich liegt ihr Wert eher näher bei der maximalen denn bei der minimalen Morbidität, haben doch wahrscheinlich auch eine ganze Anzahl von Kranken nicht geantwortet. Angesichts dieser Sachlage wird auf eine Alters- und Mortalitätskorrektur verzichtet.

Tabelle 3

Maximale und minimale Mittelwerte der Morbidität mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen (Vertrauenswahrscheinlichkeit für Konfidenzintervalle $Q = 95\%$)

Diagnose	Anzahl Kranke	Mittelwert der maxim. Morbidität M_{\max} 100% = 8246	Konfidenzintervall		Mittelwert der minim. Morbidität M_{\min} 100% = 15409	Konfidenzintervall	
			P_u	P_o		P_u	P_o
Asthma bzw. asthmoide Bronchitis	304	3,69%	3,30%	4,11%	1,97%	1,77%	2,21%
Rhinitis atopica	658	7,98%	7,40%	8,57%	4,27%	3,97%	4,61%
Neurodermitis	28	0,34%	0,24%	0,49%	0,18%	0,13%	0,26%
ATOPIEN	873	10,58%	9,92%	11,25%	5,67%	5,32%	6,05%

Für das *Asthma bronchiale* liegt der Mittelwert M_e zwischen 1,77% und 4,11%, für *Rhinitis* zwischen 3,97% und 8,57%, für die *Neurodermitis* zwischen 0,13% und 0,49% und für die atopischen Manifestationen gesamthaft (Asthma, Rhinitis, Neurodermitis) exkl. Kindereczem zwischen 5,32% und 11,25%.

Von speziellem Interesse ist die Häufigkeit der atopischen Krankheiten, d. h. des Bronchialasthmas, der verschiedenen klinischen Formen der atopischen Rhinitis und der Neurodermitis disseminata, da diese Krankheiten wahrscheinlich genetisch zusammen-

gehören und ihnen wahrscheinlich ein pleiotropes autosomales Gen zugrundeliegt. Nun gehört allerdings zu den atopischen Krankheiten im genetischen Sinn auch das konstitutionelle Kindereczem. Da es sich bei dieser Krankheit um eine frühkindliche Hautmanifestation handelt, deren Häufigkeit sich im Rahmen einer populationsstatistischen Erhebung nicht bestimmen läßt, dürfte die Häufigkeit der Atopien *nicht* zwischen 5,32% und 11,25% betragen, sondern sie wird höher liegen. Wir sehen aber keine Möglichkeit, die Morbidität aller vier atopischen Manifestationen in einer Population auch nur annähernd bestimmen zu können, weshalb wir überschlagsmäßig annehmen, daß in einer unausgewählten Population wahrscheinlich zwischen 9–12% atopische Merkmalsträger vorkommen.

6. Die Häufigkeit der einzelnen atopischen Krankheiten und ihrer Kombinationen

Wie häufig treten aber die atopischen Manifestationen allein (isoliert) und wie oft kombiniert in Erscheinung?

Besonders auffällig sind die Beziehungen zwischen Neurodermitis und Asthma. Wie wäre es sonst zu verstehen, daß Ausdrücke wie «Asthma der Haut» Eingang in die dermatologische Literatur gefunden haben! Im Schrifttum finden sich folgende Angaben über die Häufigkeit von *Asthma bei Neurodermitis*: CASPER 9%, KOCHS 11%, O'KEEFE UND RACKEMANN 11%, MEARA 17%, HAXTHAUSEN (1926) 19%, NEXMAND 19%, WORINGER 15–20%, MARCHIONINI, BORELLI UND EICHHOFF 20%, DRAKE 21%, BONNEVIE 25%, ROST UND KELLER 27%, BRUNTING 30%, BLUMENTHAL UND JAFFÉ 30%, BAER 31%, RATNER (1943) 36%, SIEMENS UND JAGTMAN 42%, SCHNYDER (1957) 45%, SULZBERGER UND GOODMAN 50% sowie VOWLES, WARNI UND APTLY 50%. Die Angaben schwanken somit zwischen 9% und 50%. Häufigkeiten von 9–31% beobachteten vor allem Pädiater und Dermatologen, die vorwiegend jugendliche Neurodermitiker bewerteten. Häufigkeiten von 36–50% fanden hingegen Autoren, die Erwachsene untersuchten. Die Häufigkeit der Kombination «Neurodermitis-Asthma bronchiale» nimmt mit zunehmendem Untersuchungsalter der Neurodermitiker zu, da das Asthma durchschnittlich später in Erscheinung tritt als die Neurodermitis.

Obwohl schon BESNIER auf die Beziehungen zum Heuschnupfen hinwies, haben erst COCA und SULZBERGER die Bedeutung der

Korrelation zwischen *Neurodermitis* und *Rhinitis* erkannt. In der deutschen und skandinavischen Literatur wird indessen immer noch die Meinung vertreten, die Kombination mit Rhinitis sei selten (HAXTHAUSEN 3%, KORTING 10%, MARCHIONINI, BORELLI UND EICHHOFF 10%, NEXMAND 13% (Rhinitis allergica 9%, Rhinitis vasomotorica 4%), HELLERSTROEM UND LIDMAN 15%. SCHNYDER (1957) fand hingegen unter 136 Neurodermitikern mit einem Mindestalter von 16 Jahren 59 Fälle oder 44% mit Rhinitis, während von BRUNSTINGS 101 Neurodermitikern im Alter von 13 bis 35 Jahren 47% einen Heuschnupfen aufwiesen. Auch die atopische Rhinitis manifestiert durchschnittlich später als die Neurodermitis. Mit zunehmendem Alter wird deshalb die Wahrscheinlichkeit größer, daß ein Hautatopiker an rhinitischen Beschwerden erkrankt.

Nicht so auffällig wie für den Dermatologen sind diese Beziehungen für den Internisten, Pädiater und Rhinologen. Von den Asthmatikern leiden nach MENAGH, ENGEL, HAPSTRÖM UND SALÉN sowie URBACH (1940) zwischen 2,5% und 15,5% an Neurodermitis.

Über die Häufigkeit der Merkmalskombination «Heuschnupfen mit Neurodermitis» liegen keine Angaben aus dem Schrifttum vor, doch dürfte sie seltener sein als die Kombination «Asthma mit Neurodermitis».

Heuschnupfen ist mit Asthma nach ANDRUP in 5,1%, nach HANHART (1940) in 8%, nach REHSTEINER in 27,6% (nur Heuasthma), nach KERN in 31,1% (inkl. Rhinitis vasomotorica) und nach BALYEAT (1929) in 36% kombiniert.

Von den *Asthmatikern* haben Heuschnupfen: 12,4% nach URBACH (1940), 13,6% nach CLAUSSEN, 15,6% nach RACKEMANN, 17,7% nach MENAGH, 22% nach KÄMMERER UND MICHEL, 30% nach KERN (davon 69% in Kombination mit Rhinitis vasomotorica).

Von den *Rhinitis-vasomotorica-Fällen* haben Asthma bronchiale: 8% nach KERN, 14% nach HALD, 16% nach RACKEMANN, 25% nach HENSEL, WINKENWERDER UND GAY, während WOODWARD UND SWINEFORD die Häufigkeit von Rhinitis vasomotorica mit Asthma auf 59% schätzen.

Eigene Untersuchungen:

Wie verteilen sich die 873 diagnostizierten Atopiefälle in unserem Material auf die verschiedenen klinischen Erscheinungsformen? Wie sich das Beobachtungsgut auf *unkombinierte* (Asthma,

Rhinitis und Neurodermitis) und *kombinierte* Fälle (Asthma-Rhinitis, Asthma-Neurodermitis, Neurodermitis-Rhinitis und Neurodermitis-Asthma-Rhinitis) aufteilt, geht aus Tabelle 4 hervor.

Tabelle 4

Anzahl Atopien mit Asthma (A), Rhinitis (R) und Neurodermitis (EIV) sowie deren Kombinationen im populationsstatistischen Material

Diagnose	total	männlich	weiblich
A	196	149	47
R	548	363	185
AR	101	70	31
EIV	16	9	7
EIV A	3	3	—
EIV R	5	3	2
EIV AR	4	2	2
	<u>873</u>	<u>599</u>	<u>274</u>

Auf Grund dieser Auszählung ergeben sich folgende beobachtete maximale Mittelwerte der Morbiditäten ($M_{\max.}$), bezogen auf die 8246 eingegangenen und medizinisch aufgearbeiteten Fragebogen (vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5

Mittelwerte der Häufigkeiten ($M_{\max.}$) in % total und nach Geschlechtern getrennt für die einzelnen atopischen Krankheiten und ihre Merkmalskombinationen.

Diagnose	total	männlich	weiblich
A	2,4 %	2,72%	1,7%
R	6,6 %	6,64%	6,7%
AR	1,2 %	1,28%	1,1%
EIV	0,2 %	0,16%	0,2%
EIV A	0,03%	0,05%	—
EIV R	0,06%	0,05%	0,1%
EIV AR	0,05%	0,04%	0,1%
	<u>10,6%</u>	<u>10,9%</u>	<u>9,9%</u>

Für Asthma, Rhinitis, Neurodermitis und ihre vier Merkmalskombinationen resultieren die folgenden Häufigkeiten in %, bezogen auf die 873 Atopiefälle des populationsstatistischen Materials (vgl. Tabelle 6).

Tabelle 6

Mittelwerte der Häufigkeiten von Asthma (A), Rhinitis (R), Neurodermitis (EIV) und ihrer Merkmalskombinationen im atopischen Formenkreis in %, total und nach Geschlechtern getrennt.

Diagnose	total	Konfidenzintervall		männlich	weiblich
		Pu	Po		
A	22,4%	19,8%	25,3%	24,9%	17,2%
R	62,8%	59,5%	65,9%	60,6%	67,5%
AR	11,6%	9,6%	13,9%	11,7%	11,3%
EIV	1,8%	1,1%	3,0 %	1,5%	2,6%
EIV A	0,3%	0,1%	1,0%	0,5%	—
EIV R	0,6%	0,2%	1,3%	0,5%	0,7%
EIV AR	0,5%	0,2%	1,2%	0,3%	0,7%
	100,0%			100,0%	100,0%

Aus Tabelle 6 ist ersichtlich, daß die Häufigkeiten der einzelnen atopischen Merkmale und ihrer Kombinationen im atopischen Formenkreis bei Männern und Frauen sich gleichsinnig verhalten. In Abb. 1 sind deshalb die Häufigkeiten der drei atopischen Hauptmanifestationen und ihrer Kombinationen für beide Geschlechter zusammen graphisch dargestellt. Der schmale Spickel rechts repräsentiert die Häufigkeit der Neurodermitis und ihrer drei Kombinationen, bezogen auf das Total der atopischen Manifestationen (exkl. konstitutionelles Kindereczem). Das große untere, mit R bezeichnete Feld veranschaulicht graphisch die relative Häufigkeit der un kombinierten (reinen) Rhinitiden atopischer Genese und das mit A bezeichnete obere Feld rechts die Häufigkeit von Bronchialasthma. Der dreieckförmige, mit AR bezeichnete Spickel links oben soll den Anteil der Asthma-Rhinitis-Häufigkeit versinnbildlichen.

Der Formenkreis des *Asthma bronchiale* und der asthmoiden Bronchitis macht im ganzen 35,1% aus. Der Anteil der un kombinierten (reinen) Fälle daran beträgt 64,5%, der Asthma-Rhinitiker 33,2%, der Asthma-Neurodermitiker 1,0% und der Asthma-Rhinitis-Neurodermitiker 1,3%. Die Merkmalskombination «Asthma mit Neurodermitis» hat eine Häufigkeit von 2,3%.

Der Formenkreis der *Rhinitis* umfaßt hingegen 75,5%. Von den 658 Fällen mit Rhinitis haben 398 (60,5%) eine Pollenrhinitis,

89 Fälle (13,5%) eine andere inhalations- oder nutritiv bedingte Rhinitis und 171 (26,0%) eine Rhinitis vasomotorica im engeren Sinne. Von allen Rhinitiden entfallen 83,3% auf un kombinierte Formen, 15,3% auf Rhinitiden mit Asthma, 0,8% auf Rhinitiden mit Neurodermitis und 0,6% auf Asthma-Rhinitis-Neurodermitis-Fälle. Die Kombination «Rhinitis mit Neurodermitis» hat eine Häufigkeit von 1,4%.

Die in Abb. 1 abgebildeten Verhältnisse sind nicht *eo ipso* für den atopischen Formenkreis repräsentativ, da die frühkindlichen atopischen Hautmanifestationen aus technischen Gründen nicht erfaßt werden konnten. Doch sehen wir keine Möglichkeit, populationsstatistisch die Häufigkeiten der vier atopischen Manifestationen auch nur einigermaßen zuverlässig schätzen zu können.

Nunmehr wurde korrelationsstatistisch geprüft, ob die beobachteten Häufigkeiten der vier atopischen Kombinationen zufällig zustande gekommen sind. Auf der Basis der 8246 untersuchten Personen ergab sich mit einer «zwei \times zwei \times zwei-Tafel» eine *positive* Korrelation der drei Atopien Asthma, Rhinitis und Neurodermitis miteinander ($\chi^2 = 286,6$, FG = 1, $P < 10/100$). Die Merkmalskombinationen *Asthma mit Rhinitis*, *Asthma mit Neurodermitis*, *Neurodermitis mit Rhinitis* und *Neurodermitis mit Asthma und Rhinitis* sind somit nicht zufälliger Art.

Aus Abb. 1 ist ferner ersichtlich, warum die korrelativen Beziehungen der Neurodermitis zum Asthma bzw. zur Rhinitis unverhältnismäßig stärker sein müssen als diejenigen von Asthma bzw. Rhinitis zur Neurodermitis. Die Ursache dafür liegt in den unterschiedlichen Häufigkeiten der drei Atopien! So sieht der Dermatologye die Beziehungen zu den Respirationsatopien nur vom Sektor der relativ seltenen Neurodermitis aus, während für den Internisten die Beziehungen des Asthma bronchiale zur Neurodermitis viel lockerer sein müssen, da das Asthma eine höhere Morbidität als die Neurodermitis hat. Dasselbe gilt für die Rhinitis.

7. Häufigkeit der Genotypen und Genfrequenz für die Erbgangshypothesen Rezessivität und Dominanz

Um von der Häufigkeit eines Merkmals in einer Population auf die Häufigkeit der Genotypen und die Genfrequenz schließen zu können, müssen bestimmte, vereinfachende Annahmen ge-

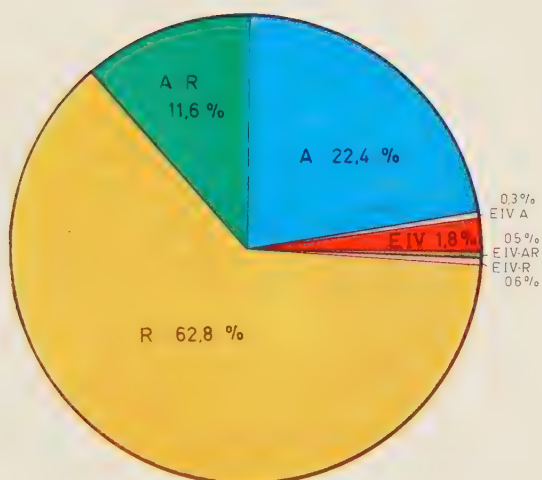


Abb. 1 Häufigkeiten von Asthma, Rhinitis, Neurodermitis und ihrer Kombinationen im atopischen Formenkreis (A = Asthma, R = Rhinitis, EIV = Neurodermitis)

macht werden, die im Falle der Atopien weitgehend erfüllt sind. Solche sind:

1. Ungerichtete Paarung oder Panmixie. Die Gattenwahl darf also nicht durch gerichtete Partnerwahl, wie assortative mating, Konsanguinität oder Isolate regionaler oder sozialer Art gestört sein.

2. Jedes Individuum muß die gleiche Wahrscheinlichkeit haben, einen Partner zu finden, d. h. die Heiratsaussichten der Merkmalsträger und der Gesunden müssen die gleichen sein.

3. Die Merkmalsträger müssen gleichviel Kinder zeugen wie die Gesunden. Das Merkmal darf also nicht zu einem Defekt führen, der häufiger als bei Normalen zum Tod vor Erreichung des Fortpflanzungsalters führt.

4. Mutationen dürfen die Zusammensetzung der Population nicht merklich beeinflussen.

Die Häufigkeit der Gameten mit der rezessiven Erbanlage (a) sei r, die Häufigkeit der übrigen Gameten, welche eine allele dominante Anlage A besitzen, sei d. Da am gleichen Locus nur die Gene a oder A vorkommen, ist

$$r + d = 1.$$

Die Genotypen aa haben deshalb die Häufigkeit r^2 , die Aa-Genotypen die Häufigkeit $2rd$ und die AA-Genotypen die Häufigkeit d^2 . Die drei Genotypen haben bei Panmixie in einer Population die Wahrscheinlichkeitsverteilung

$$r^2 : 2rd : d^2.$$

Diese Tatsache wurde 1918 vom Mathematiker HARDY und dem Arzt WEINBERG unabhängig voneinander erkannt und ist als Hardy-Weinbergsches Gesetz in das Schrifttum eingegangen. Nach diesem Gesetz befinden sich diese Genotypen von Generation zu Generation im Gleichgewicht, sofern keine Selektion bei der Paarung eintritt.

Umgekehrt läßt sich bei bekannter Häufigkeit der Genotypen auch die Genfrequenz für r und d berechnen.

Im Fall der Atopien legen wir den populationsgenetischen Berechnungen folgende Annahmen bzw. Erbgangshypothesen zugrunde:

1. Die unter 1–4 genannten selektiven Faktoren spielen bei den Atopien keine Rolle;

2. die Atopien werden durch ein autosomal rezessives pleiotropes Gen a vererbt, das nur im homozygoten Zustand (Genkon-

stellation aa) zum Ausbruch der Krankheit führt, im heterozygoten Zustand (Genkonstellation Aa) klinisch latent bleibt;

oder 3. die Atopien werden durch ein autosomal dominantes pleiotropes Gen A vererbt, das im homozygoten (AA) und heterozygoten (Aa) Zustand mit der Wahrscheinlichkeit p manifestiert.

Bei *Rezessivität* wären nur Individuen mit der Genkonstellation aa krank. Die aus dem populationsstatistischen Material geschätzte Morbidität der Atopien von 9% (0,09) ist in diesem Fall gleich der Homozygotenhäufigkeit $aa = 0,09$. Da wir die Morbidität nur annäherungsweise kennen, verzichten wir auf eine Maximum-Likelihood-Schätzung. Die Genhäufigkeit r beträgt somit unter der Annahme, daß sämtliche erkrankten Personen vom Genotypus aa erfaßt wurden und in die empirische Morbidität eingehen:

$$r = \sqrt{r^2} = \sqrt{0,09} = 0,3 \text{ (30\%)},$$

und die Genhäufigkeit von d ist demnach

$$1 - r = 1,0 - 0,3 = 0,7 \text{ (70\%)}. \quad d = 0,7$$

Aus den Genfrequenzen für r und d ergeben sich bei *Rezessivität* nach dem Hardy-Weinbergschen Gesetz demnach folgende Häufigkeiten für die verschiedenen Genotypen:

$$\text{Genotyp aa} = r^2 = 0,09 \text{ (9\%)},$$

$$\text{Genotyp Aa} = 2dr = 2 \times 0,3 \times 0,7 = 0,42 \text{ (42\%)},$$

$$\text{Genotyp AA} = d^2 = 0,7^2 = 0,49 \text{ (49\%)}. \quad d = 0,7$$

Bei Dominanz hingegen stellen die Kranken den Prozentsatz p der Genotypen AA und Aa dar, die manifestiert haben. Da die Penetranz (Definition s. S. 66) für die Atopien zwischen 0,4 und 0,5 liegen dürfte, nehmen wir in der Folge Einfachheit halber an, p betrage 0,5, was besagt, daß die Hälfte der AA- und Aa-Genträger manifestiert. Demnach beträgt der Anteil der dominanten Genträger das Doppelte des Anteiles der Kranken in der Population ($2 \times 0,09 = 0,18$), d. h.

$$d^2 + 2dr = 0,18.$$

Die Häufigkeit der Genotypen d^2 und $2dr$ ergibt sich durch Auflösung der quadratischen Gleichung oder durch Ablesen aus einer entsprechenden Tafel (z. B. bei DAHLBERG, S. 23): Da

$$d^2 + 2dr = 0,18,$$

ist

$$d^2 = 0,0089 \text{ (0,89\%)}, \quad 2dr = 0,1711 \text{ (17,11\%)}$$

und

$r^2 = 0,8200 \text{ (82\%)}$.

Die Frequenz des dominanten autosomalen Gens A beträgt

$d = \sqrt{d^2} = \sqrt{0,0089} = 0,09 \text{ (9\%)}$,

und da $r = 1-d$, beträgt die Genfrequenz von a

$1 - 0,09 = 0,91 \text{ (91\%)}$.

Von den dominanten Genträgern entfallen 95,06% auf heterozygote und 4,94% auf homozygote Merkmalsträger, was von Bedeutung ist, da bis heute weder nach dem klinischen Bild noch prognostisch, allergologisch, genetisch oder laboratoriumsmaig die Homozygoten von den Heterozygoten abgegrenzt werden können.

In der nachfolgenden Tabelle 7 sind die Häufigkeiten der verschiedenen Genotypen und die Genfrequenzen unter Zugrundelegung einer Morbidität von 9% und einer zweiten etwas höheren Morbidität (12%), die ebenfalls noch im Bereich des Möglichen liegt, für die Erbgangshypothesen «Rezessivität» und «unregelmäßige Dominanz mit einer Penetranz von 50%» zusammengestellt.

Tabelle 7

Häufigkeit der Genotypen und der Genfrequenz für 9 resp. 12% Atopiemorbiditat bei Rezessivität und unregelmäßiger Dominanz.

Erbgangshypothese	Atopie- morbi- ditat in %	% -Häufigkeit der Genotypen			Genfrequenz	
		AA	Aa	aa	Gen A (d)	Gen a (r)
Rezessivität	9	49,00	42,00	9,00	70%	30%
	12	42,72	45,28	12,00	65%	35%
Unregelmäßige Dominanz (Penetranz 50%)	9	0,89	17,11	82,00	9%	91%
	12	1,64	22,36	76,00	13%	87%

Auf Grund dieser Berechnungen muß man bei einer Morbidität von 9% annehmen, daß bei rezessiver Vererbung 51% aller Individuen der untersuchten Population mindestens ein pathogenes Atopie-Allel und nur 49% aller Individuen zwei gesunde Allele hätten. Der Anteil der Heterozygoten muß für diesen Fall auf 42% veranschlagt werden. Bei einer Morbidität von 12% wären sogar nur 42,72% aller Individuen atopisch unbelastet!

Anders sind die Verhältnisse, wenn die Atopien durch ein pleiotropes autosomal-dominantes Gen vererbt werden. Bei einer Morbidität von 9% hätten 18% mindestens ein pathogenes Allel, bei einer Morbidität von 12% aber steigt die Häufigkeit der atopisch Belasteten auf 24% an!

Bei Zunahme der Bedeutung der auslösenden exogenen (peristatischen) Faktoren würde die Penetranz zunehmen und damit würde auch die Morbidität ansteigen, ohne daß deswegen das Gengleichgewicht in der Bevölkerung eine Störung zu erfahren brauchte. Diese Feststellung ist notwendig, da gelegentlich die Zunahme allergischer Krankheiten (welcher ?) als Argument gegen die Erbbedingtheit gewisser allergischer Krankheiten ins Feld geführt wird.

II. Die zwillingspathologischen Verhältnisse

Mit der Zwillingsmethode läßt sich entscheiden, ob ein Merkmal erbbedingt ist und in welchem Ausmaße die Umwelt für das Manifestwerden eines Merkmals verantwortlich ist.

Eineiige Zwillinge (EZ) haben eine gleiche Erbmasse. Sie stellen ein genotypisch einheitliches Material dar. Die Unterschiede eineiiger Zwillinge sind deshalb paratypisch bedingt (nicht erblich, umweltbedingt). Zweieiige Zwillinge (ZZ) verhalten sich hingegen wie Geschwister. Unter den zweieiigen Zwillingen unterscheidet man aus methodischen Gründen zudem zwischen gleichgeschlechtlichen und verschiedengeschlechtlichen Zwillingen (sog. Pärchenzwillinge = PZ). Erbliche Merkmale kommen bei EZ häufiger konkordant vor als bei ZZ.

Der Zwillingsmethode kommt bei Merkmalen, die weder allein erb- noch rein umweltbedingt sind, eine große Bedeutung zu. Je bedeutsamer bei Dispositionskrankheiten der Einfluß erblicher Faktoren ist, desto häufiger tritt das Merkmal bei EZ konkordant in Erscheinung.

Mit der Zwillingsmethode kann aber nur dann entschieden werden, ob ein Merkmal erbbedingt ist und in welchem Ausmaß Umweltfaktoren für das Manifestwerden verantwortlich sind, wenn das Material keiner Interessantheitsauslese unterliegt. Ist hingegen ein zwillingspathologisches Material durch eine Interessantheitsauslese verunreinigt, so überwiegen die «interessanten» konkordanten Fälle.

A. BISHERIGE UNTERSUCHUNGEN

Die Gruppe der atopischen Krankheiten wurde bis jetzt mit der zwillingspathologischen Methode nur mangelhaft untersucht.

SCHWARTZ stellte 27 kasuistische EZ mit Asthma bronchiale zusammen. 22 Fälle waren konkordant und 5 Fälle diskordant. Es handelt sich um je ein EZ-Paar mit Asthma bronchiale bzw. Heuschnupfen von TROUSSEAU, SIEGEL, DIEHL UND V. VERSCHUER, RICHARDS UND BALYEAT, SIEMENS (1924), FINEMANN, KAHN, HENRIKSEN, SIMON, HEBALD, fünf EZ-Paare von HANHART (1940), drei von BUFFUM UND FEINBERG sowie sechs Paare von CRIEP. Dazu kommen noch ein konkordantes EZ-Paar mit Neurodermitis disseminata von MAYR UND HÖCKER sowie ein diskordantes EZ-Paar mit Neurodermitis von BERGSTRAND. Ferner beobachtete NIERMANN drei konkordante EZ und vier diskordante ZZ mit Neurodermitis.

Größere Serien wurden bisher nur von SPAICH UND OSTERTAG sowie von HARVALD UND HAUGE bearbeitet. In Tabelle 8 bringen wir die Zahlen der Asthma- und Heuschnupfenfälle von SPAICH UND OSTERTAG (vgl. S. 746), so wie sie von den Autoren angegeben werden. In der Kasuistik über Urticaria und Migräne finden sich zwar noch weitere Fälle von Asthma und Heuschnupfen. Es ist anzunehmen, daß SPAICH UND OSTERTAG aus speziellen Gründen diese Fälle in der Zusammenstellung über Asthma und Heuschnupfen nicht aufführen. Auffallend an SPAICHS UND OSTERTAGS Zwillings-

Tabelle 8

Ergebnisse der atopischen Zwillingsserien von Spaich und Ostertag resp. Harvald und Hauge.

Zwillings- diagnose	Autoren	Heuschnupfen		Asthma	
		konkordant	diskordant	konkordant	diskordant
EZ	Spaich-Ostertag	4	1	2	5
	Harvald-Hauge	—	—	10	10
ZZ	Spaich-Ostertag	—	2	1	13
	Harvald-Hauge	—	—	2	15
PZ	Spaich-Ostertag	1	1	—	—
	Harvald-Hauge	—	—	2	25

serie ist ferner, daß 5 EZ mit Heuschnupfen nur 4 ZZ (davon 2 PZ) gegenüberstehen, was auf eine Interessantheitsauslese zugunsten der EZ hindeutet. Ihr Asthma-Krankengut hingegen setzt sich, wie auch das Material von HARVALD UND HAUGE aus zwei Teilen ZZ und einem Teil EZ zusammen, so daß es weitgehend auslesefrei sein dürfte, weil es der Verteilung in der Population entspricht.

Aus den beiden wahrscheinlich auslesefreien Zwillingsserien über Asthma bronchiale geht hervor, daß die konkordanten und diskordanten EZ ungefähr gleich häufig vorkommen, während bei den ZZ die diskordanten Fälle bei weitem überwiegen.

B. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. *Materialgewinnung*

22 Zwillingspaare wurden im Verlauf der familienpathologischen Untersuchung 1956–1958 erfaßt, und 46 Paare ermittelten wir im Rahmen der Populationsstatistik im Jahre 1958.

33 Paare mußten aus technischen Gründen wieder ausgeschieden werden, weil entweder ein Partner bereits verstorben ist oder sich außer Landes aufhält. Andere Zwillinge verweigerten die Untersuchung. Die verbleibenden 35 Paare stellen das verarbeitete Zwillingsmaterial dar, das medizinisch keiner Selektion unterliegt.

Die drei konkordanten EZ Nr. 3, 4 und 5 sowie die vier diskordanten ZZ Nr. 31, 32, 33 und 35 meldeten sich allerdings auf einen Zeitungsaufruf hin. Wenn auch medizinisch in diesen Fällen keine Interessantheitsauslese vorliegt, so gehören diese Fälle doch zum Spezialfall der «Interessantheitsauslese von Seiten des Patienten».

2. *Zwillingsdiagnostik*

Die Eiigkeitsdiagnose wurde mit der polysymptomatischen Methode von SIEMENS gestellt, die auf dem Vergleich möglichst vieler Merkmale beruht, deren Vererbung erwiesen ist (s. bei LENZ, LUXENBURGER, SIEMENS, TOURAINE). Auch die Fälle mit einem beweisenden Eihautbefund wurden anthropometrisch untersucht. Bei den verschiedengeschlechtlichen Pärchenzwillingen (PZ) nahmen wir in Übereinstimmung mit der Literatur die Zweieiigkeit als bewiesen an. Bei allen Fällen bestimmten wir zudem die Blutgruppe und den Rhesusfaktor. Zwillingsdiagnostisch unklare Fälle wurden durch Frau Dr. BALAVOINE vom Institut de Génétique Médicale

der Universitäts-Augenklinik Genf (Prof. Dr. FRANCESCHETTI) nachuntersucht, wofür ich ihr herzlich verbunden bin. In allen 35 Fällen konnte die Eiigkeitsdiagnose mit Sicherheit gestellt werden.

Prinzipiell wurden auch die Lebensgeschichte und die Umweltverhältnisse analysiert. Wir achteten vor allem darauf, ob die Probanden im gleichen Milieu aufgewachsen sind, welche Erziehung und Schulbildung sie genossen haben und welchen Beruf sie wählten.

Die atopischen Diagnosen wurden nach den gleichen Kriterien gestellt wie bei der Populationsstatistik und Familienpathologie.

3. Prüfung auf Interessantheitsauslese

Das Beobachtungsgut besteht aus 12 EZ und 23 ZZ. Von letzteren sind 12 gleichgeschlechtlich und 11 verschiedengeschlechtlich (PZ). Bei den Zwillingsgeburten ist die Proportion von Eineiigen zu Zweieiigen etwa 30:70. Dies würde bei unseren 35 Zwillingen einem Anteil von 10,5 EZ und 24,5 ZZ entsprechen, was mit den beobachteten Anteilen von 12 bzw. 23 gut übereinstimmt. Das absolut auslesefreie Material umfaßt 9 EZ und 18 ZZ (exkl. die bereits unter B 1 erwähnten Fälle Nr. 3, 4, 5, 31, 32, 33 und 35) und entspricht ebenfalls den theoretischen Erwartungswerten (8,1 EZ und 18,9 ZZ).

4. Kasuistik

Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 zusammengestellt. In derselben sind außer dem Geschlecht (m = männlich, w = weiblich) das Untersuchungsalter, die atopischen Diagnosen und das dazugehörige Manifestationsalter enthalten. Vier konkordante EZ wurden allergologisch durchuntersucht. In den Fällen Nr. 4 und 6 sind beide Partner testnegativ. Beide Zwillinge Nr. 3 sind monovalent auf Pollen überempfindlich, während von Nr. 1 die eine Partnerin positive Sofortreaktionen mit Hausstaub und Tierhaaren, die andere Partnerin mit Pollen und Federn hatte.

5. Diskussion der Ergebnisse

Die beobachteten Konkordanz- bzw. Diskordanzwerte weichen hochsignifikant von den Erwartungswerten bei Nichterblichkeit ab ($\chi^2 = 15,4$, FG = 1, $P < 10/100$). Der Berechnung wurde eine Atopiemorbidität von 10% zugrundegelegt. Damit ist der Beweis erbracht, daß den Atopien ein erblicher Faktor zugrunde liegt.

Tabelle 9

Klinische Diagnose mit Manifestationsalter und Untersuchungsalter der 35 atopischen Zwillingspaare.

Zw. Paar	Unters. Alter	Geschlecht	Zwilling 1	Zwilling 2	Bemerkungen
1	54	weibl.	A 27 Rp 27 EIV 21	A 32 Rp 32	EZ
2	42	männl.	Rp 14	Rp 14	EZ
3*	8	männl.	Rp 3	Rp 5	EZ
4*	53	weibl.	Rv 3	Ra 10	EZ
5*	9	männl.	Rp 8 EIV 4	EIV 4	EZ
6	40	weibl.	EIV 22	EIV 35	EZ
7	26	weibl.	A 7 Ra 11		EZ
8	12	männl.	A 6		EZ
9	44	weibl.	Rp 26		EZ
10	27	weibl.	Rp 17		EZ
11	29	männl.	Rp 15		EZ
12	21	weibl.	EIV 17		EZ
13	29	m/w	A 21 Ra 19	Rv 18	PZ
14	14	weibl.	A 7		ZZ
15	22	männl.	A 5		ZZ
16	15	männl.	A 4 EIV 2		ZZ
17	27	männl.	A 20 Rp 21		ZZ
18	36	m/w	w A 12		PZ
19	40	m/w	w A 4 Rv 29		PZ
20	12	m/w	w A 7		PZ
21	67	männl.	A 56		ZZ
22	51	m/w	m A 30		PZ
23	56	m/w	w A 40		PZ
24	48	m/w	m A 40		PZ
25	20	männl.	Rp 12		ZZ
26	27	männl.	Rv 3		ZZ
27	22	weibl.	Ra 21		ZZ
28	50	weibl.	Ra 30		ZZ
29	41	m/w	m Rp 30		PZ
			Ra 32		
30	25	männl.	Rp 23		ZZ
31*	41	weibl.	Rp 35		ZZ
32*	61	m/w	w Rv 40		PZ
33*	10	m/w	m Rp 8		PZ
34	25	männl.	Rp 18		ZZ
35*	4	m/w	m EIV 2		PZ

Legende: A = Asthma bronchiale
 Rp = Rhinitis pollinosa
 Ra = Inhalations- oder nutritive, nicht pollenbedingte Rhinitis
 Rv = Rhinitis vasomotorica (Intrinsic rhinitis)
 EIV = Neurodermitis disseminata resp. konstitut. Kindereczem
 * Diese Zwillingspaare unterliegen der «Interessantheitsauslese von Seiten des Patienten».

Unser auslesefreies Zwillingsmaterial ist, wie auch die Zwillingsserien von SPAICH UND OSTERTAG sowie HARVALD UND HAUGE dadurch charakterisiert, daß die eineiigen Zwillingspaare eine bedeutend höhere Konkordanzquote (50%) aufweisen als die zweieiigen Paare (4%). Diskordanz bei EZ wird im allgemeinen auf den Einfluß der Umwelt (Peristase) zurückgeführt. Diese Schlußfolgerung bedarf einer Einschränkung: Erbliche Krankheiten variieren auch durch eine Eigenschaft der Erbanlage selbst. So gibt es «starke» oder umweltstabile Gene, die sich regelmäßig und meist gleichartig manifestieren, und «schwache» oder umweltlabile Gene, die häufig latent bleiben und in ihrer Manifestation große Schwankungen zeigen. Die 10mal größere Konkordanz der EZ gegenüber den ZZ beleuchtet den Einfluß des Genotypus besonders deutlich. Mit v. VERSCHUER (1959) zählen wir deshalb die Atopien zu den «vorwiegend erbbedingten Krankheiten».

«Vorwiegend erbbedingte Krankheiten» liegen nach v. VERSCHUER (1959) dann vor, wenn die Konkordanz bei den zweieiigen Zwillingspaaren deutlich kleiner ist als bei den eineiigen. Die Diagnose «vorwiegend umweltbedingt» ergibt sich im allgemeinen bei annähernd gleichem Konkordanzgrad der eineiigen und zweieiigen Zwillingspaare.

Bedeutsam ist, daß nur ein Teil der konkordanten Zwillinge mit positiven Sofortreaktionen auf Inhalations- bzw. Nahrungsmittelallergene einhergehen. Theoretisch muß in Erwägung gezogen werden, daß bei den testnegativen Fällen das Allergenspektrum nicht genügend breit gewählt wurde oder daß die Patienten in einer anergischen Phase getestet wurden. Doch stehen die Ergebnisse mit der allgemeinen Erfahrung im Einklang, daß nur ein Teil der Atopiker Reaginbildner sind. Bei den konkordanten Zwillingen ließ sich Reaginbildung entweder bei beiden oder dann aber bei keinem Partner nachweisen. *Die Reaginbildung stellt somit keine obligate Begleiterscheinung atopischer Krankheiten dar.* Sensibilisieren sich aber beide Partner, so kann die Antikörperbildung auf die gleichen oder verschiedene Proteine erfolgen. *Die Art der Reaginbildung wird also nicht vom Genotypus bestimmt, sondern sie ist umweltbedingt.* Nach allem gehört das Atopiegen zu den *entwicklungslabilen Genen*.

III. Die familienpathologischen Verhältnisse

A. BISHERIGE UNTERSUCHUNGEN

Die Tatsache, daß beinahe jeder Autor von einer anderen Auffassung des anaphylaktischen Geschehens ausgeht, erschwert den Vergleich der einschlägigen Arbeiten. Bald werden nur Asthma bronchiale und Rhinitis allergica (Coryza) familienpathologisch analysiert, bald wird aber das breite Spektrum klinisch allergischer Manifestationen berücksichtigt. Dabei handelt es sich nicht etwa nur um das konstitutionelle Kindereczem und die Neurodermitis disseminata (Prurigo Besnier), welche von SULZBERGER UND WISE 1933 unter dem Oberbegriff «atopic dermatitis» den Atopien (Asthma bronchiale und Rhinitis allergica) an die Seite gestellt wurden, sondern auch um Urticaria acuta und chronica, Oedema Quincke, Kontaktekzeme, seborrhoische, parasitäre und kryptogenetische Ekzeme, Arzneimittelidiosynkrasien, gastrointestinale Nahrungsmittelallergien, Migräne und Ménièresche Krankheit, die auch genetisch im weiten Sammeltopf der Allergien vereinigt wurden. Für einen Teil dieser Krankheiten, wie z. B. Kontaktekzem, fehlen jegliche Unterlagen, ob Erbfaktoren für ihr Zustandekommen überhaupt eine nennenswerte Rolle spielen.

Die verschiedenen Auffassungen über die genetisch und auch allergologisch zusammengehörigen Krankheiten sind ein Grund dafür, daß die genetischen Analysen zu recht verschiedenen und sich zum Teil sogar widersprechenden Resultaten führten.

Die Interpretation der einschlägigen Arbeiten wird ferner dadurch erschwert, daß sich jeder Autor einer anderen Methode bediente. Ergebnisse, die auf Krankengeschichtenangaben abstellen, können nicht ohne weiteres mit den Resultaten einer Arbeit verglichen werden, die auf die persönliche Befragung und medizinische Überprüfung aller lebenden Familienangehörigen abstellt. Wenn auch SENNERTUS bereits 1656 das familiäre Vorkommen von Asthma bronchiale erkannte, so hat doch die genetische Bearbeitung des Asthma- und Heuschnupfenproblems erst nach der Wiederentdeckung der Mendelschen Gesetze durch DE VRIES und CORRENS (1900) eingesetzt.

Die erste größere genetische Arbeit stammt von COOKE UND VAN DER VEER (1916). Sie basiert auf familienanamnestischen An-

gaben von 504 Probanden mit Bronchialasthma, Rhinitis pollinosa et vasomotorica, Urticaria, Quincke-Oedem und akuter Gastroenteritis nach Genuß von Fischen und Erdbeeren. Die Autoren nahmen dominanten Erbgang an.

1920 untersuchte ADKINSON die Familien von 400 Asthmatikern, wobei sie anamnestisch vorging, aber einen Teil der Asthmassekundärfälle auch auf Proteinüberempfindlichkeit untersuchte. Als familiäre Belastung wurden Fälle von Heuschnupfen, Asthma, Urticaria und Ekzemen verschiedener Genese gewertet. ADKINSON machte zudem die bedeutsame Feststellung, daß sich Asthmatiker mit und ohne nachweisbarer Reaginbildung genetisch gleich verhalten. Daraus schloß sie, daß beim Asthma nicht in erster Linie die Sensibilisierbarkeit vererbt wird, sondern vielmehr die Organbereitschaft, einen Reiz auch nichtallergischer Natur mit Asthma zu beantworten. ADKINSON nahm rezessiven Erbgang an, weil sie damit den größten Teil ihres Stammbaum-Materials erklären konnte. Dabei gab sie aber ohne weiteres zu, daß sich eine Reihe von Fällen nur bei Annahme von Dominanz auf einfache Weise erklären lasse.

1924 nahmen SPAIN UND COOKE nochmals zur Vererbung von Allergien an Hand der Familien von 462 Asthma- und Heuschnupfenpatienten Stellung. Die familiäre Belastung wurde durch Befragung einzelner Familienmitglieder abgeklärt. Leider fehlen genaue Angaben über Art und Umfang der Befragung. Sie postulieren für Asthma bronchiale und Heuschnupfen einen dominanten Erbgang, erörtern aber auch einen multiplen dominanten Faktor.

CLARKE, DONALLY UND COCA untersuchten 1927 die Häufigkeit von Heuschnupfen in Asthmatikerfamilien und umgekehrt. Da sie eine gewisse familiäre Organkonstanz fanden, nahmen sie an, daß die beiden allergischen Manifestationen zumindest teilweise getrennten genetischen Einflüssen unterliegen.

BRAY befaßte sich 1930 mit 200 nicht ausgewählten Kinderfällen von Asthma bronchiale. 4152 Verwandte wurden außer auf Asthma auch auf Heuschnupfen, Urticaria, Ekzeme verschiedener Genese und Urticaria untersucht. Mehr als die Hälfte aller Asthmafälle war familiär. BRAY schließt auf dominante Vererbung der allergischen Diathese.

Im Rahmen von Vererbungsstudien bei Migräne befaßten sich RICHARDS UND BALYEAT 1933 auch mit der Vererbung von Bron-

chialasthma und Heuschnupfen. Die Familienangehörigen wurden schriftlich befragt. Unklare Angaben wurden durch schriftliche Rückfragen abgeklärt. Als familiäre Belastung bewerten sie außer Asthma und Heufieber auch Migräne, Urticaria und Ekzeme verschiedener Genese. Zunächst versuchten sie die Familiarität der Allergien durch die Annahme von zwei Genen zu erklären. Ein Gen übertrage die Möglichkeit, allergisch zu reagieren, und ein zweites modifizierendes Gen lege die Art der Manifestation fest. Da sie jedoch diese Hypothese an kasuistischen Beobachtungen nicht beweisen konnten, nahmen sie schließlich doch eine monofaktorielle dominante Vererbung der allergischen Diathese durch ein polyphaenes (pleiotropes) Gen an.

1940 untersuchte HORNECK 25 Sippen von Allergikern. Seine Untersuchungen basieren auf dem umfassenden Allergiebegriff im klinisch-reaktologischen Sinn, der außer den Atopien auch die «minor allergies» umfaßt. Unter Anwendung der Weinbergischen Probandenmethode fand er unter den Geschwistern von Allergikern Gesunde und Kranke im Verhältnis von 3:1. Ferner beobachtete er, daß in der Generationenfolge relativ häufig die gleichen allergischen Krankheiten (vor allem Asthma bronchiale, Heufieber, Migräne, Quincke-Ödem und allergische Hauterkrankungen) in Erscheinung treten. Diese relative Organkonstanz deutet er, wie übrigens vor ihm schon SACHSSE dahin, daß der Disposition zur veränderten Reaktionsfähigkeit auch noch erbliche Anlagen zugrundeliegen müssen, die auf das Erfolgsorgan einen Einfluß im Sinne der Organanfälligkeit haben.

Der Zürcher Humangenetiker HANHART hat mehrmals (1934, 1935, 1936, 1937, 1940, 1942, 1945, 1947, 1952, 1957) zur Vererbung der allergischen Krankheiten Stellung genommen. Er ging wie HORNECK von einem außerordentlich weitgefaßten Allergiebegriff aus, der neben den Atopien Asthma bronchiale, Rhinitis allergica et vasomotorica, Neurodermitis und konstitutionelles Kinder ekzem auch allergische Krankheiten im weiteren Sinne, wie Urticaria acuta und chronica, Quincke-Ödem, Gastrointestinal-Allergien, Nahrungsmittel-Idiosynkrasien, Serum-Idiosynkrasien, allergische und toxische Kontaktekzeme, seborrhoische und kryptogenetische Ekzeme, Strophulus infantum, Migräne, Colitis mucosa, Cholecystopathien, Wollempfindlichkeit und Nervosität umfaßt. Seine Beobachtungen stützten sich auf umfangreiche kasuistische Familienbeobachtungen z. T. aus dem Basler Patriziat.

Als erste versuchten 1936 WIENER, ZIEVE UND FRIES nicht nur die phänotypischen, sondern auch die genotypischen Verhältnisse zu fassen. Da nach COOKE UND VAN DER VEER das Manifestationsalter von der Schwere der familiären Belastung abhängig sein soll, postulierten sie, daß den vor und nach dem 16. Altersjahr erkrankenden Allergikern eine verschiedengenetische Konstellation zugrunde liege. Sie nehmen «intermediäre Vererbung» der allergischen Disposition durch ein monohybrides, polyphaenes Gen an. Das normale Gen H sei dominant über das die Allergie übertragende Gen h. Menschen mit der Genkonstellation HH wären Zeit ihres Lebens gesund und könnten auch keine Allergien übertragen. Homozygote mit der Konstellation hh würden obligat vor dem 16. Altersjahr an einer Allergie erkranken, während Heterozygote (Genkonstellation Hh) zu fünf Sechstel latente Überträger blieben. Ein Sechstel der Heterozygoten erkrankte hingegen nach der Pubertät an allergischen Manifestationen.

Für die allergische Disposition läßt sich die Hypothese eines intermediären Erbganges bei näherer Betrachtung weder statistisch noch kasuistisch hinreichend begründen. Sie wurde denn auch von allen Autoren, welche sich seit 1936 mit der Genetik der Allergien befaßten, abgelehnt. Voraussetzung für die Annahme eines intermediären Erbganges wäre, daß die Frühmanifestation tatsächlich signifikant häufiger familiär doppelt- und einseitig belastet sind als die Spätmanifestanten. Familien frühmanifestierender Allergiker lassen sich aber zuverlässiger familienpathologisch aufarbeiten als Familien von spätmanifestierenden Probanden, ist doch von letzteren meist schon ein Teil der Parentalgeneration, teilweise sogar der Geschwister verstorben. Werden die ungenügend untersuchten Sippen von der statistischen Verrechnung ausgeschlossen, d. h. wird die untersuchungstechnisch bedingte Inhomogenität ausgeglichen, so besteht – wie das ALBRECHT am Beispiel unserer Asthma- und Heuschnupfen-Familien gezeigt hat – in bezug auf die familiäre Belastung zwischen Früh- und Spätmanifestierenden kein signifikanter Unterschied mehr.

Auch RATNER, SILBERMAN UND GREENBURGH (1941) sowie SCHWARTZ (1952) konnten keine Abhängigkeit zwischen dem Grad der familiären Belastung und dem Alter der Manifestation nachweisen. Damit fallen aber statistisch die Voraussetzungen für eine intermediäre Vererbung der allergischen Disposition dahin. HANHART (1957) beobachtete ferner, daß Kinder (hh!) von Eltern, die

beide schon vor der Pubertät an Asthma oder Heuschnupfen erkrankten ($hh \times hh$), selbst nach der Pubertät gesund bleiben können. Ferner sah CUENDET ein eineiiges Zwillingspaar, von dem ein Zwilling vor, der andere erst nach der Pubertät an einer Allergie erkrankte! Beide Beobachtungen lassen sich mit intermediärer Vererbung nicht vereinbaren.

Es bestehen demnach keine hinreichenden Anhaltspunkte dafür, daß für die allergische Disposition ein intermediärer Vererbungsmodus angenommen werden muß.

Wohl die umfassendste Arbeit über die Vererbung der sogenannten familiär dispositionellen Allergien veröffentlichte SCHWARTZ (1952). Er geht auch auf die korrelationspathologischen Beziehungen zwischen Asthma bronchiale und Heuschnupfen vasomotorischer Rhinitis, Neurodermitis disseminata, Ekzemen verschiedener Genese, Urticaria, Oedema Quincke, Migräne, Epilepsie, ja sogar Ichthyosis und Psoriasis ein. Das Material setzt sich aus den Familien von 191 Asthmatikern, 200 Kontrollprobanden und 50 Bäckerasthma-Fällen zusammen. SCHWARTZ fand eine positive Korrelation zwischen Asthma bronchiale, Heuschnupfen, Neurodermitis und Kinderekzem, nicht aber zu Urticaria, Quincke-Ödem, Migräne und Ekzemen. Für die miteinander korrelierten Allergieformen nimmt er ein polyphaenes Gen an. Nach sorgfältigem Abwägen der Untersuchungsergebnisse entscheidet er sich für das Vorliegen eines unvollständig dominanten Erbganges. Auch TIPS begnügte sich nicht mit der Registrierung der phänotypischen Verhältnisse (1954). Er machte eine Morbiditätserhebung unter einer allerdings sozial gehobenen Bevölkerungsschicht (vgl. Tabellen 1 und 2). Die korrelativen Beziehungen zwischen den drei atopischen Manifestationen werden aber außer acht gelassen. Für Asthma bronchiale, Rhinitis pollinosa und Neurodermitis (atopic dermatitis) berechnet er dann die dazugehörenden Genfrequenzen und kommt auf Grund theoretisch-statistischer Überlegung zum Schluß, daß den drei atopischen Krankheiten je ein rezessives Genpaar zugrundeliege.

Die Untersuchungen von VAN ARSDEL UND MOTULSKY (1959) basieren auf der Befragung amerikanischer Studenten. Von 971 Asthmatikern und Pollinotikern hatten 549 (56,5%) eine positive Familienanamnese, von 4848 Nichtallergikern aber nur 1087 (22,2%). Waren beide Eltern Atopiker, so übertrug sich das auf 58,1% der Nachkommen. Bei einem atopischen Elternteil zeigten

38,4% der Kinder atopische Erscheinungen. Waren beide Eltern gesund, waren nur 12,5% der Nachkommen atopisch. Die Autoren finden eine recht gute Übereinstimmung ihrer Daten mit WIENERS Hypothese eines unvollständig rezessiven Gens für die atopische Diathese, jedoch lassen sich ihre Resultate auch durch ein polygenes System erklären.

Auf die Arbeit von ALBRECHT (1959) «Zur Familienpathologie von Asthma bronchiale und Rhinitis pollinosa» soll bei der Besprechung der eigenen Untersuchungen eingegangen werden, handelt es sich doch bei den 244 Asthma- und Heuschnupfen-Familien um einen Teil des Beobachtungsgutes, das in der vorliegenden Arbeit analysiert wird.

1933 postulierten WISE und SULZBERGER aus folgenden Gründen die Zugehörigkeit der Neurodermitis disseminata zum Formenkreis der Atopien im Sinne von COCA:

1. Bei mehr als der Hälfte aller Fälle von Neurodermitis lassen sich mit Hilfe der Intrakutan- bzw. Scratchmethode atopische Antikörper (Reagine) nachweisen, die sich vielfach auch positiv übertragen lassen.
2. Die Neurodermitis disseminata ist in mehr als der Hälfte mit Asthma bzw. allergischer Rhinitis kombiniert.
3. Unter den Geschwistern und in der Aszendenz von Neurodermitikern findet man häufig weitere Fälle von «Ekzemen», Asthma und allergischer Rhinitis.

In der Folge hat man sich in der Dermatologie während Jahrzehnten (vgl. bei SCHNYDER: Neurodermitis constitutionalis in «Ergänzungswerke zum Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten» von J. JADASSOHN, herausgegeben von A. MARCHIONINI) intensiv mit der ätiologischen Bedeutung der Reaginbildung beim Neurodermitiker auseinandergesetzt, ohne daß es jedoch bis heute gelungen wäre, diese Frage zu klären. Unter dem Einfluß von SULZBERGER in den Vereinigten Staaten sowie ROST und MARCHIONINI in Deutschland wurde in der Folge angenommen, daß die Neurodermitis auch korrelationspathologisch und genetisch zum atopischen Formenkreis gehört. Die korrelationspathologischen und genetischen Fragen wurden bisher nur von wenigen Autoren bearbeitet.

Eine erste kasuistische Mitteilung über Neurodermitis bei Mutter und Kindern stammt von HRUSEK (1938). Die einzige

größere Arbeit zur Konstitutions- und Erblichkeitsfrage der Neurodermitis publizierte KOCHS (1951). Sein Krankengut umfaßt 221 Neurodermitiker, deren Belastungsverhältnisse anamnestisch erfaßt wurden. KOCHS postuliert, daß der Neurodermitis disseminata wahrscheinlich zwei voneinander unabhängige Erbfaktoren zugrunde liegen:

1. ein dominanter allergie- («atopie»-) bedingender pleiotroper Faktor, der sich auf verschiedene Art manifestieren kann (Asthma bronchiale, Heuschnupfen, Neurodermitis);
2. eine wahrscheinlich ebenfalls dominante Funktionsschwäche des Talgdrüsenapparates.

Außerdem findet sich in der Literatur eine Reihe kasuistischer Mitteilungen. Durchwegs handelt es sich um Riesenstammbäume von Allergikersippen, die zeigen, daß einerseits Erblichkeitsfaktoren bei gewissen Allergieformen eine große Bedeutung zukommt und andererseits eine rezessive Vererbung ganz unwahrscheinlich ist. Wegen der Interessantheitsauslese sind diese kasuistischen Beobachtungen für die gesamtheitliche Betrachtung der Genetik der «Allergien» aber nur von bedingtem Wert. Die erste Arbeit dieser Art stammt von DRINKWATER (1909), der an Hand einer umfangreichen Asthmaticersippe auf dominanten Erbgang schließt. Weitere Beobachtungen dieser Art publizierten SCHMIDT-KEHL (1933), BUCHER UND KEELER (1934), RITTER (1936), GIANI UND CARBONERA (1951), CARBONERA UND CRESSERI (1952), JADASSOHN sowie DORN (1957). Ferner sei noch die Arbeit von FETSCHER (1927) erwähnt. Dieser beschränkt sich auf die Erfassung des Symptoms «Heuschnupfen» in mehreren Familien, weshalb FETSCHERS Beobachtungen als besonders schlechtes Beispiel einer monosymptomatischen Vererbungsforschung in die Literatur Eingang gefunden haben (CURTIUS, 1954). Schließlich sei noch auf die vorzügliche Arbeit von DAHLBERG verwiesen, in welcher das Problem von Allergie und Erbllichkeit bei Tieren und beim Menschen kritisch besprochen wird.

B. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Material

Das Beobachtungsgut umfaßt total 361 Familien von
133 Asthma-Probanden (Fälle Nr. 1–104, 151–179)
75 Asthma-Rhinitis-Probanden (Fälle Nr. 301–375)
36 Heuschnupfen-Probanden (Fälle Nr. 401–436)
26 Neurodermitis-Probanden (Fälle Nr. 201–226)
36 Neurodermitis-Asthma-Probanden (Fälle Nr. 501–536)
15 Neurodermitis-Rhinitis-Probanden (Fälle Nr. 601–615)
40 Neurodermitis-Rhinitis-Asthma-Prob. (Fälle Nr. 701–740).

Die Stammtafeln der Fälle 1–104, 151–179, 301–375 und 401–436 sind in der Arbeit von TH. ALBRECHT publiziert. Die Stammbaumdokumentation der Familien Nr. 201–226, 501–536, 601–615 und 701–740 findet sich im Anhang zu dieser Arbeit.

209 Primärfälle entstammen der Allergiestation der Dermatologischen Klinik Zürich und 152 Fälle der Asthma-Sprechstunde der Kinderklinik Zürich (Direktor: Prof. Dr. G. FANCONI). Es handelt sich um alle laufenden Atopiefälle dieser beiden Universitätskliniken der Jahre 1954–1956. Vorbedingung für die Aufarbeitung war, daß der Primärfall klinisch sicher an einer Atopie litt und daß dessen Familie mit der Befragung des Verwandtenkreises einverstanden war.

Die populationsstatistischen Resultate ergaben in Übereinstim-

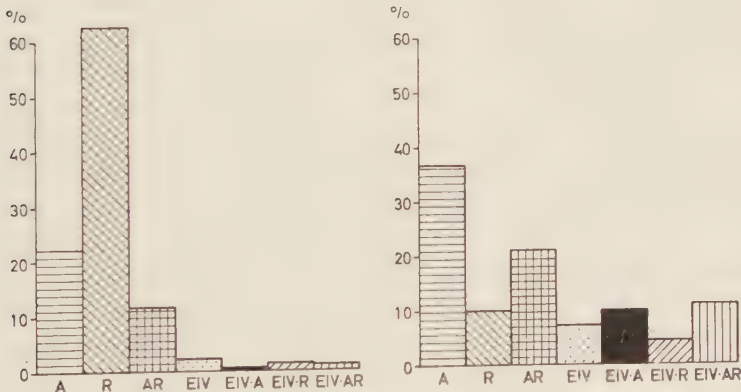


Abb. 2. Links: Häufigkeiten der einzelnen Phaenotypen in der Bevölkerung;
rechts: Häufigkeiten der Probandengruppen im familienpathologischen Material.
A=Asthma, R=Rhinitis, EIV=Neurodermitis.

mung mit der Literatur, daß die drei bzw. vier Atopien in der Bevölkerung unterschiedliche Häufigkeiten aufweisen.

Wie aus Abb. 2 ersichtlich ist, überwiegen im familienpathologischen Material vor allem die Neurodermitiker und in geringerem Ausmaß die Asthmatiker sowie die Asthmatiker-Rhinitiker, während die Rhinitiker deutlich untervertreten sind.

Dies spielte keine Rolle, wenn sich – wie man bisher angenommen hat – Rhinitiker, Asthmatiker und Neurodermitiker familienpathologisch gleichsinnig verhielten.

Wie gleich belegt werden soll, weichen aber die phänotypischen Belastungsverhältnisse der Schleimhautatopiker von denjenigen der Hautatopiker signifikant voneinander ab. Die 361 Atopikerfamilien werden aus diesem Grund nach dem Phänotyp des Primärfalles retrospektiv einer sogenannten Probandengruppe zugeordnet. Entsprechend den drei Atopien (Asthma bronchiale und asthmoide Bronchitis, Rhinitis atopica, Neurodermitis disseminata) ergeben sich unter Berücksichtigung der Kombinationsformen sieben *Probandengruppen*. Die familiären Belastungsverhältnisse der einzelnen Probandengruppen geben somit unmittelbar nur über das genetische Verhalten der entsprechenden Phänotypen Auskunft. So zeigt z. B. die relativ kleine Gruppe von 36 Fällen mit Rhinitis pollinosa das genetische und korrelative Verhalten bei Rhinitis pollinosa. Die proportional übervertretene Gruppe der Neurodermitiker hingegen erlaubt, die Verhältnisse im populationsstatistisch schmalen Sektor der Hautatopien gleichsam «mit der Lupe» zu untersuchen, während die Asthma-Rhinitis-Probandengruppen Aufschluß über das genetische und korrelative Verhalten im Sektor des Asthma bzw. der Asthma-Rhinitis vermitteln.

ALBRECHT hat in seiner Arbeit «Zur Familienpathologie von Asthma bronchiale und Rhinitis pollinosa» gezeigt, daß sich die Rhinitis-, die Asthma- und die Asthma-Rhinitis-Probandengruppen sowohl genetisch als auch korrelationspathologisch gleichsinnig verhalten, wenn auch NEF an einem größeren Rhinitismaterial nachweisen konnte, daß auch die Rhinitis eine größere relative intrafamiliäre Konstanz der Organwahl zeigt. Auf Grund der ALBRECHT-schen Untersuchungen fasse ich die 244 Familien unserer Asthma-, Asthma-Rhinitis- und Rhinitis-Probanden zur Respirationsatopie-Probandengruppe zusammen.

Die Gruppe der 117 Neurodermitisfamilien umfaßt die Probandengruppe der Neurodermitisprimärfälle ohne Respirations-

atopien in der persönlichen Anamnese und die Neurodermitiker mit Asthma bzw. Rhinitis.

2. Methodik

Die Untersuchung basierte wie bei der Populationsstatistik grundsätzlich auf der Direktbefragung. Unbekümmert um die Belastungsverhältnisse wurden routinemäßig die Geschwister des Primärfalles (F_1 -Geschwisterschaft), die väterliche und mütterliche Geschwisterschaft (P_1 -Geschwisterschaften) sowie die vier Großeltern in die Befragung einbezogen. In einzelnen Sippen wurden zusätzlich großelterliche Geschwisterschaften und Kollaterallinien erforscht. Alle lebenden und erreichbaren Familienmitglieder in direkter Aszendenz erhielten einen Fragebogen, in welchem wir nach Milchschorf, Bronchialasthma, Heuschnupfen, anfallsweisem Niesen und Nasenfließen, Nesselfieber, chronischen Hauterkrankungen und Überempfindlichkeitsreaktionen fragten. Negative Antworten wurden nicht auf ihre Richtigkeit überprüft. Fragebogen mit positiven Antworten wurden persönlich durch Nachuntersuchungen und in Zusammenarbeit mit den behandelnden Ärzten geprüft. Zudem wurden die vollständigen F-Geschwisterschaften mit den Bürgergemeinden, welche eine vollständige Kontrolle über Geburten und Todesfälle führen, genealogisch überprüft und, wenn nötig, ergänzt.

Wenn die direkte Befragung jedes einzelnen Familienmitgliedes, verbunden mit nachfolgender medizinischer Überprüfung aller positiven Angaben, auch die optimale Erfassungsart darstellt, so impliziert dieses Vorgehen doch nicht, daß die tatsächlichen Belastungsverhältnisse bis in alle Einzelheiten erfaßt wurden.

Bei manifesten Atopien fallen diagnostische Irrtümer kaum ins Gewicht, obwohl man auch diese Fehlerquelle in Betracht ziehen muß. Relativ hoch sind jedoch die diagnostischen Irrtümer bei atopischen Krankheiten einzuschätzen, die seit Jahren keine Symptome mehr verursachen. Wir hielten uns denn auch in solchen Fällen nur an eindeutige Angaben von Arztberichten und Patienten. Fragliche Fälle wurden negativ bewertet. Die subjektive Beurteilung von anamnestischen Angaben über residuelle Atopien und die *Vergeßlichkeit* der Befragten selbst sind weitere Fehlerquellen, die sich auch bei Befragung jedes einzelnen Familienmitgliedes nicht ausmerzen lassen.

3. Prüfung auf genetische Zusammengehörigkeit der Atopien und der Allergien im weiteren Sinn

Im folgenden soll statistisch geprüft werden, welche Allergien im klinischen Sinn genetisch zusammengehören.

Prinzip der Prüfung

Vorausgesetzt wird, daß eines der Merkmale erblich ist und autosomal dominant vererbt wird. Die Prüfung auf genetische Zusammengehörigkeit des erblichen Merkmals mit dem zu prüfenden Merkmal erfolgt an Familien, die mit dem erblichen Merkmal phänotypisch einseitig belastet sind. Alsdann wird die Morbidität des zu prüfenden Merkmals in elterlichen Geschwisterschaften bestimmt, von denen die eine mit dem erblichen Merkmal phänotypisch belastet, die andere unbelastet (frei) ist. Kommt das zu prüfende Merkmal in den phänotypisch belasteten elterlichen Geschwisterschaften nicht signifikant häufiger vor als in den dazugehörenden unbelasteten elterlichen Geschwisterschaften, so deutet dies daraufhin, daß das erbliche Merkmal und das geprüfte Merkmal zum mindesten nicht durch die gleiche Erbanlage bedingt sind. Dieses *qualitative* Prüfverfahren haben KLUNKER UND SCHNYDER «Komparationstest» genannt.

Methodisch wird gefordert, daß alle Geschwister der väterlichen und mütterlichen Geschwisterschaft befragt sind.

a) Prüfung auf Zusammengehörigkeit von Asthma mit Rhinitis

Material: 42 Familien mit unilateraler Asthmabelastung.

Von 162 Personen der mit Asthma belasteten Seite haben 31 (19%) eine Rhinitis.

Von 147 Personen der mit Asthma unbelasteten Seite haben 6 (4%) eine Rhinitis.

$\chi^2 = 16,6$, $FG = 1$, $P < 0,01$, d. h. Rhinitis kommt in asthmabelasteten elterlichen Geschwisterschaften signifikant häufiger vor als in den dazugehörenden mit Asthma unbelasteten elterlichen Geschwisterschaften.

b) Prüfung auf Zusammengehörigkeit von Rhinitis mit Asthma

Material: 63 Familien mit unilateraler Rhinitisbelastung.

Von 214 Personen der mit Rhinitis belasteten Seite haben 23 (11%) Asthma.

Von 195 Personen der mit Rhinitis unbelasteten Seite haben 4 (2%) Asthma.

$\chi^2 = 12,7$, $FG = 1$, $P < 0,01$, d. h. Asthma ist in rhinitisbelasteten elterlichen Geschwisterschaften signifikant häufiger als in den dazugehörenden mit Rhinitis nicht belasteten elterlichen Geschwisterschaften.

c) *Prüfung auf Zusammengehörigkeit von Asthma-Rhinitis mit Neurodermitis*

Material: 102 Familien mit unilateraler Asthma- oder Rhinitisbelastung.

Von 391 Personen der mit Asthma oder Rhinitis belasteten Seite haben 9 (2,3%) Neurodermitis.

Von 348 Personen der mit Asthma oder Rhinitis unbelasteten Seite hat 1 (0,3%) Neurodermitis.

$\chi^2 = 5,7$, $FG = 1$, $P \approx 2\%$, d. h. Neurodermitis kommt in respirationsatopisch belasteten elterlichen Geschwisterschaften schwach signifikant häufiger vor als in den dazugehörenden unbelasteten elterlichen Geschwisterschaften.

d) *Prüfung auf Zusammengehörigkeit von Neurodermitis mit Asthma-Rhinitis*

Material: 17 Familien mit unilateraler Neurodermitisbelastung.

Von 52 Personen der mit Neurodermitis belasteten Seite haben 14 (27%) Asthma oder Rhinitis.

Von 56 Personen der mit Neurodermitis unbelasteten Seite haben 4 (7%) Asthma oder Rhinitis.

$\chi^2 = 7,7$, $FG = 1$, $P < 1\%$, d. h. Respirationsatopien sind in mit Neurodermitis belasteten elterlichen Geschwisterschaften signifikant häufiger als in den dazugehörenden elterlichen Geschwisterschaften, die mit Neurodermitis nicht belastet sind.

Nun soll geprüft werden, ob das *Kontaktekzem*, die *Urticaria* und die *Medikamentenüberempfindlichkeits-Reaktion* genetisch zum Formkreis der Atopien gehören oder nicht.

Das Material umfaßt phänotypisch einseitig belastete Atopikerfamilien, von denen sowohl väterlicherseits wie mütterlicherseits alle Geschwister der P₁ direkt befragt wurden. Die atopisch (A, R, EIV) belasteten Geschwisterschaften setzen sich aus 403 Personen, die atopisch unbelasteten Geschwisterschaften aus 360 Personen zusammen.

Ergebnisse

e) *Kontaktekzem*

Von 403 Personen der belasteten Seite haben 16 (4,0%) Kontaktekzem.

Von 360 Personen der unbelasteten Seite haben 19 (5,3%) Kontaktekzem.

$\chi^2 = 0,7$; $P \approx 40\%$, d. h. Kontaktekzeme kommen in atopisch belasteten elterlichen Geschwisterschaften nicht signifikant häufiger vor als in den dazugehörenden unbelasteten elterlichen Geschwisterschaften.

f) *Urticaria*

Von 403 Personen der belasteten Seite haben 16 (4,0%) Urticaria.

Von 360 Personen der unbelasteten Seite haben 18 (5,0%) Urticaria.

$\chi^2 = 0,5$, $P \approx 50\%$, d. h. es besteht keine signifikant abweichende Urticariahäufigkeit in atopisch belasteten und unbelasteten elterlichen Geschwisterschaften.

g) *Medikamentenüberempfindlichkeit*

Von 403 Personen der belasteten Seite haben 4 (1,0%) Medikamentenallergie.

Von 360 Personen der unbelasteten Seite haben 5 (1,4%) Medikamentenallergie.

$\chi^2 = 0,3$, $P > 50\%$, d. h. zwischen der Morbidität in belasteten und unbelasteten elterlichen Geschwisterschaften gibt es keinen signifikanten Unterschied.

Die vorliegenden Untersuchungen belegen, daß die Atopien Asthma bronchiale, Rhinitis atopica und Neurodermitis wahrscheinlich genetisch zusammengehören, d. h. durch einen pleiotropen autosomalen Erbfaktor vererbt werden. Die Urticariagruppe, das Kontaktekzem und die Medikamentenidiosynkrasien hingegen stellen genetisch von den Atopien unabhängige Krankheitsprinzipien dar.

4. *Das korrelative Verhalten der Atopien und der «minor allergies»*

ALBRECHT berechnete an anderer Stelle das korrelative Verhalten innerhalb der Gruppe der Respirationsatopiker. Die Resultate sind folgende:

Unter den Angehörigen der Asthma- und Asthma-Rhinitis-Probanden besteht eine signifikant positive Korrelation zwischen Bronchialasthma und atopischer Rhinitis sowie zwischen Asthma und Rhinitis vasomotorica. Hingegen ist die Korrelation zwischen Asthma und Rhinitis allergica statistisch nicht gesichert.

Die nachfolgenden Berechnungen beleuchten das korrelative Verhalten der Hautatopien zu den Respirationsatopien.

a) *Korrelatives Verhalten zwischen konst. Kindereczem (M)
und Neuroderm. diss. (EIV)*

Material: vollständig untersuchte F₁-Geschwisterschaften exkl. Probanden.

α) RA-Probandengruppe:

29 Fälle mit M

1 Fall mit EIV

4 Fälle mit M und EIV

352 Fälle ohne M und EIV

Resultat: $\chi^2 = 35$; $P < 0,001$

β) EIV-Probandengruppe:

10 Fälle mit M

10 Fälle mit EIV

7 Fälle mit M und EIV

183 Fälle ohne M und EIV

Resultat: $\chi^2 = 27$; $P < 0,001$,

d. h. sowohl innerhalb der Respirations- als auch der Neurodermitis-Probandengruppe sind konstitutionelles Kindereczem und Neurodermitis disseminata miteinander signifikant positiv korreliert.

b) *Korrelatives Verhalten zwischen Respirationsatopien (RA)
und konst. Kindereczem*

Material: vollständig untersuchte F₁-Geschwisterschaften exkl. Probanden

α) RA-Probandengruppe

45 Fälle mit RA

21 Fälle mit M

14 Fälle mit RA und M

305 Fälle ohne RA bzw. M

Resultat: $\chi^2 = 18,7$; $P < 0,001$.

β) EIV-Probandengruppe

25 Fälle mit RA

14 Fälle mit M

3 Fälle mit RA und M

177 Fälle ohne RA bzw. M

Resultat: $\chi^2 = 0,4$; $P > 0,50$,

d. h. in der Asthma-Rhinitis-Probandengruppe sind konstitutionelles Kindereczem und Respirationsatopien miteinander positiv korreliert, während in der Neurodermitisgruppe keine positive Korrelation zwischen konstitutionellem Kindereczem und Respirationsatopien besteht.

c) *Korrelatives Verhalten zwischen Respirationsatopien (RA)
und Neurodermitis disseminata (EIV)*

Material: vollständig untersuchte F₁- und P₁-Geschwisterschaften exkl. Probanden

α) RA-Probandengruppe

159 Fälle mit RA

7 Fälle mit EIV

7 Fälle mit RA und EIV

626 Fälle ohne RA bzw. EIV

Resultat: $\chi^2 = 7,4$; $P < 0,01$

β) EIV-Probandengruppe

75 Fälle mit RA

16 Fälle mit EIV

12 Fälle mit RA und EIV

342 Fälle ohne RA bzw. EIV

Resultat: $\chi^2 = 10,8$; $P < 0,001$,

d. h. zwischen Respirationsatopien und Neurodermitis disseminata besteht in beiden Probandengruppen eine positive Korrelation.

d) *Korrelatives Verhalten zwischen Respirationsatopien (RA)
und Hautatopien (EIV = M)*

Material: vollständig untersuchte F₁-Geschwisterschaften exkl. Probanden.

α) RA-Probandengruppe

44 Fälle mit RA

22 Fälle mit Hautatopien

15 Fälle mit RA und Hautatopien
304 Fälle ohne RA bzw. Hautatopien
Resultat: $\chi^2 = 20,6$; $P < 0,001$

β) EIV-Probandengruppe

24 Fälle mit RA
21 Fälle mit Hautatopien
166 Fälle ohne RA bzw. Hautatopien
8 Fälle mit RA und Hautatopien
Resultat: $\chi^2 = 4,5$; $P < 0,05$,

d. h. die Respirationsatopien und Hautatopien sind in beiden Probandengruppen miteinander korreliert.

e) *Korrelatives Verhalten zwischen Atopien und Urticaria*

Material: vollständig untersuchte F₁-Geschwisterschaften exkl. Probanden (RA- und EIV-Probandengruppe)

108 Fälle mit Atopien
13 Fälle mit Urticaria
7 Fälle mit Atopien und Urticaria
410 Fälle ohne Atopien bzw. Urticaria
Resultat: $\chi^2 = 2,2$; $P > 0,10$,

d. h. Atopien und Urticaria sind nicht statistisch miteinander korreliert

f) *Korrelatives Verhalten zwischen Atopien und Kontaktekzem*

Material: vollständig untersuchte F₁-Geschwisterschaften exkl. Probanden (RA- und EIV-Probandengruppe)

113 Fälle mit Atopien
7 Fälle mit Kontaktekzem
2 Fälle mit Atopien und Kontaktekzem
416 Fälle ohne Atopien bzw. Kontaktekzem
Resultat: $\chi^2 = 0,01$; $P > 0,80$,

d. h. Atopien und Kontaktekzeme sind nicht miteinander korreliert.

g) *Korrelatives Verhalten zwischen Atopien und Medikamentenüberempfindlichkeits-Reaktionen (Mü)*

Material: vollständig untersuchte F₁-Geschwisterschaften exkl. Probanden (RA- und EIV-Probandengruppe)

113 Fälle mit Atopien
3 Fälle mit Mü

2 Fälle mit Atopien und Mü
420 Fälle ohne Atopien bzw. Mü
Resultat: $\chi^2 = 1,4$; $P > 0,20$,
d. h. die Merkmalskombination «Atopie mit Medikamentenidio-
synkrasie» ist statistisch zufälliger Art.

Zusammenfassung und Besprechung der korrelationsstatistischen Ergebnisse

Die Merkmalskombinationen «Asthma-Rhinitis», «Asthma-Neurodermitis», «Neurodermitis-Rhinitis» und «Neurodermitis mit Asthma und Rhinitis» sind statistisch nicht zufälliger Art, während die Kombinationen «Atopie mit Urticaria», «Atopie mit Kontaktekzem» und «Atopie mit Medikamentenallergie» zufällig sind. Die aufgeführten Ergebnisse decken sich somit vollständig mit den Resultaten des Komparationstestes, die für genetische Zusammengehörigkeit von Asthma, Rhinitis sowie Neurodermitis und konstitutionellem Kindereczem sprechen. Urticaria, Kontaktekzem und Medikamentenallergien gehören hingegen nach unseren Untersuchungen weder genetisch noch korrelationsstatistisch zum Formenkreis der Atopien.

Die neuere amerikanische Literatur trägt diesen Verhältnissen allerdings ohne statistisch-genetische Beweisführung bereits Rechnung, indem sie die Atopien im Sinne von COCA als «major allergies» bezeichnet und den «minor allergies» gegenüberstellt, zu welchen sie die Urticaria, das Kontaktekzem und die Medikamentenüberempfindlichkeit zählt (vgl. CROCK, HARRISON UND CRAWFORD).

5. *Häufigkeit von Urticaria, Kontaktekzem und Medikamenten- überempfindlichkeit bei Atopikern*

Auf Seite 40 wurde gezeigt, daß die Urticaria, das Kontaktekzem und die Medikamenten-Idiosynkrasien in genetisch belasteten und unbelasteten elterlichen Geschwisterschaften gleich häufig vorkommen.

Im vorliegenden Abschnitt soll nun untersucht werden, mit welcher Häufigkeit Urticaria, Kontaktekzem und Medikamentenallergien bei Atopikern vorkommen.

Das Beobachtungsgut umfaßt 652 Atopiker des familienpathologischen Materials und 873 Atopiker der Populationsstatistik. Da

die genannten Allergien bei beiden Atopie-Gruppen gleich häufig vorkommen, wurde das Material vereinigt. Es umfaßt somit 1525 Atopiker, von denen 1271 an einer Respirations- und 254 an einer Hautatopie leiden.

Ergebnis: Von 1271 Asthmatikern bzw. Rhinitikern haben 100 (7,9%) eine Urticaria, 64 (5%) ein Kontaktekzem und 20 (1,6%) eine Medikamentenüberempfindlichkeit. Die entsprechenden Zahlen für die Hautatopiker (Neurodermitiker und Kindereczematiker) lauten: 9 (4%) leiden an einer Urticaria, 7 (3%) an Kontaktekzem, und bei 3 (1%) trat eine Medikamentenallergie auf. Bis zum Erfassungsalter trat eine Urticaria bei 109 (7,1%), ein Kontaktekzem bei 71 (4,7%) und eine Medikamenten-Idiosynkrasie bei 23 (1,5%) Atopikern in Erscheinung. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 detailliert aufgeführt.

Tabelle 10

Anfälligkeit der Atopiker für Urticaria, Kontaktekzem und Medikamentenüberempfindlichkeit.

	Asthma	Rhinitis	Asthma Rhinitis	Neuro- dermitis	Neurod. Asthma	Neurod. Rhinitis	Neurod. Asthma Rhinitis	konst. Kinder- ekzem	Resp. Atopien	Haut- Atopien	Total Atopien
Anzahl Fälle	410	683	178	78	48	29	50	49	1271	254	1525
U %	24 5,9	60 8,8	16 9	1 1	— —	3	4 8	1	100 7,9	9 4	109 7,1
K %	14 3,4	42 6,1	8 4	1 1	2 4	2	1 2	1	64 5,0	7 3	71 4,7
Mü %	4 1,0	13 1,9	3 2	— —	1 2	2	— —	— —	20 1,6	3 1	23 1,5

Legende: U = Urticaria
K = Kontaktekzem
Mü = Medikamentenüberempfindlichkeit

Zeigen nun die Atopiker eine erhöhte Anfälligkeit für die drei genannten allergischen Krankheiten? Diese Frage ist von grundsätzlicher Bedeutung, da viele (aber nicht alle!) Atopien mit Reaginbildung einhergehen, was aber nicht eo ipso einschließt, daß der Atopiker eine «Sensibilisierungsmaschine» darstellt für andere allergisierende Prinzipien, wie landläufig angenommen wird. Wir

wissen, daß weder für die ekzematöse Sensibilisierung noch für die Medikamentenallergien die Reaginbildung Vorbedingung ist. Für die Urticaria liegen die Verhältnisse komplexer. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle von Urticaria dürfte die Reaginbildung im klassischen Sinn ebenfalls bedeutungslos sein. Bei einer Minderzahl allerdings kann eine Urticaria inhalations- oder in dem Sinn nutritiv bedingt sein, als für sie eine Reaginbildung Vorbedingung ist, die sich dann meist auch mit dem Intrakutantest nachweisen läßt. Nach eigener Erfahrung dürfte der Anteil der reaginbedingten Urticariafälle zwischen 5% und 10% aller Urticariafälle ausmachen.

Auf Seite 40 wurde gezeigt, daß in atopisch nicht belasteten elterlichen Geschwisterschaften, von denen jedes einzelne Geschwister persönlich untersucht wurde, 18 von 360 (5,0%) eine Urticaria, 19 von 360 (5,3%) ein Kontaktekzem und 5 (1,4%) von 360 eine medikamentös bedingte Allergie hatten.

Werden diese Zahlen mit den beobachteten Häufigkeiten der «minor allergies» bei 1525 Atopikern mit dem χ^2 -Test verglichen, so ergibt sich, daß diese nicht signifikant voneinander abweichen. Die errechneten Werte betragen für Urticaria $\chi^2 = 2,1$; $P > 10\%$, für Kontaktekzem $\chi^2 = 0,25$; $P > 50\%$ und für Medikamentenallergien $\chi^2 = 0,02$; $P \approx 90\%$.

Ergebnis: Urticaria, Kontaktekzem und Medikamentenallergien kommen bei Atopikern gleich häufig vor wie bei Gesunden.

Schlußfolgerung:

Die Atopiker erkranken somit nicht häufiger an Urticaria, Kontaktekzem und Medikamentenallergien als Gesunde. Vom statistischen Standpunkt aus bestehen somit keine Anhaltspunkte, daß der Atopiker eine erhöhte Anfälligkeit für nichtreaginbedingte allergische Krankheitsprinzipien wie Kontaktekzeme und Medikamentenallergien aufweist. Die Urticaria muß von dieser Schlußfolgerung ausgeklammert werden, da es – wenn auch relativ selten – reaginbedingte urticarielle Hautreaktionen gibt.

6. Geschlechtsverteilung der Atopien

Im folgenden soll geprüft werden, ob und welche Atopien beim einen oder anderen Geschlecht häufiger vorkommen.

Die Prüfung auf Homogenität der Primär- und Sekundärfälle hinsichtlich Geschlechtsverteilung ergibt nur eine zufällige Abwei-

chung. Bei den 361 Klinikpatienten (Primärfällen) liegt somit keine Geschlechtsauslese vor. Die Prüfung in bezug auf die Geschlechtsverteilung kann somit am Gesamtmaterial der Primär- und Sekundärfälle erfolgen.

Tabelle 11

Geschlechtsverteilung der einzelnen atopischen Manifestationen und ihrer Kombination in 361 Atopikerfamilien (Primär- und Sekundärfälle).

Atopie	Anzahl männl.	Anzahl weibl.	Anzahl total	χ^2 (1:1)	p
Asthma	208	91	299	45,8	< 0,001*
Asthma-Rhinitis	85	45	130	12,3	< 0,001*
Konst. Kindereczem (ohne andereatopische Symptome)	37	19	56	5,4	0,02*
Neurodermitis (EIV)	21	47	68	9,9	ca. 0,001*
EIV-Asthma	19	27	46	1,4	> 0,2
EIV-Rhinitis	8	15	23	2,1	> 0,1
EIV-Asthma-Rhinitis	17	30	47	3,6	> 0,05
Neurodermitis total	65	119	184	15,8	< 0,001*
Rhinitis allergica	111	98	209	0,8	> 0,3
Rhinitis vasom.	30	18	48	3,0	> 0,05
Rhinitis total	141	116	257	2,4	> 0,1

In Tabelle 11 ist die Geschlechtsverteilung im vorliegenden Material für die verschiedenen Phänotypen und deren Kombination sowie für die Atopien insgesamt aufgezeichnet. In Annäherung wurde die Abweichung vom 1:1-Verhältnis mit dem χ^2 -Test geprüft. In Abb. 3 ist die Geschlechtsdisposition der einzelnen atopischen Krankheiten und ihrer Kombinationen zudem graphisch dargestellt.

Ergebnis

1. *Asthma bronchiale* und *asthmoide Bronchitis* kommen beim männlichen Geschlecht signifikant häufiger vor als bei Frauen, und zwar im Verhältnis 2:1.
2. Auch bei den *Asthma-Rhinitis-Fällen* überwiegt das männliche Geschlecht im Verhältnis 2:1.
3. Die *Neurodermitis disseminata* und ihre Kombinationen bevorzugen das weibliche Geschlecht im Verhältnis 2:1.

4. Das *konstitutionelle Kindereczem* kommt bei *Knaben* signifikant häufiger vor als bei Mädchen. Die beiden Geschlechter werden im Verhältnis 2:1 befallen.
5. Die verschiedenen Formen der *atopischen Rhinitis* verteilen sich auf *beide Geschlechter* etwa gleich häufig.
6. Bei Kombination von männlich mit weiblich geschlechtsbetonten Atopien gleichen sich die Geschlechtsunterschiede aus.

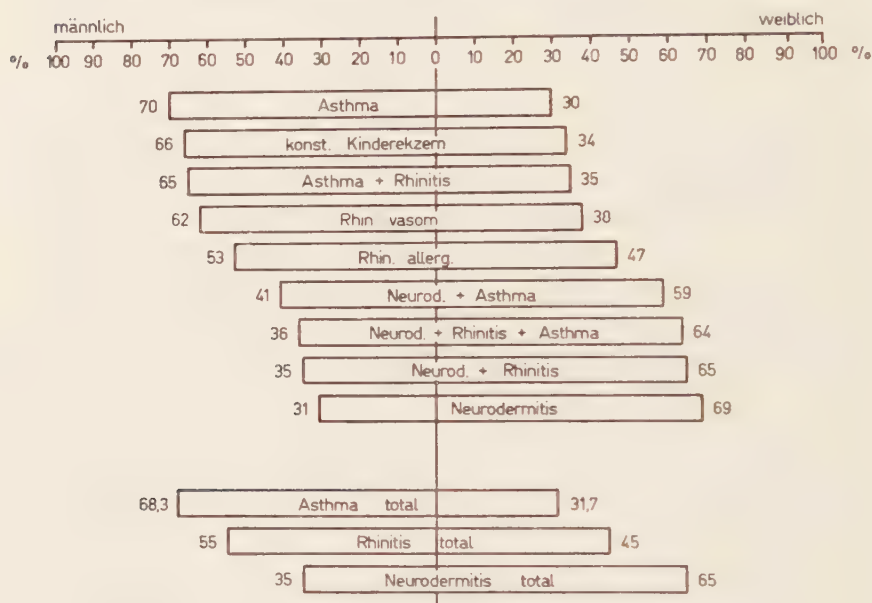


Abb. 3 Geschlechtsdisposition bei atopischen Erkrankungen

Die vier atopischen Krankheiten kommen somit prinzipiell bei beiden Geschlechtern – wenn auch mit unterschiedlichen Häufigkeiten – vor. Bei vielen autosomal vererbten Krankheiten beeinflusst das Geschlecht der Merkmalsträger entscheidend die Manifestationsbedingungen. So steht fest, daß z. B. die erbliche Calvities sich beim Mann sehr viel häufiger und stärker manifestiert als bei der Frau, obwohl die erbliche Belastung für die Glatzenbildung gleich häufig vom Vater wie von der Mutter kommt. Eine solche *geschlechtsbegrenzte* Vererbung beruht darauf, daß durch die sexuelle Differenzierung die Biochemie der Zellen und Organe (Hormone) so verschieden beeinflusst wird, daß sich für ein und dasselbe Gen recht unterschiedliche Manifestationsmöglichkeiten ergeben (HADORN).

Wie ALBRECHT (S. 25) gezeigt hat, kommt die genetische Belastung für Asthma- und Heuschnupfen gleich häufig vom Vater wie von der Mutter. Ferner sind Frauen für Asthma signifikant häufiger Konduktoren als Männer, welche diese Atopie entsprechend häufiger direkt auf ihre Nachkommen übertragen. Auch unter Einbeziehung der 117 Neurodermitisfälle ergibt sich eine gleich häufige atopische Belastung von der väterlichen wie von der mütterlichen Seite. Aus all diesen Beobachtungen geht hervor, daß die Manifestationsmöglichkeiten der Atopien mit Ausnahme der Rhinitis durch die Geschlechtskonstitution wesentlich beeinflußt werden.

7. Das Manifestationsalter und seine Beziehungen zur familiären Belastung

WIENER, ZIEVE und FRIES gingen von der Annahme aus, daß vor der Pubertät manifestierende Allergiker häufiger familiär belastet seien als nach der Pubertät erkrankende Allergiker. Wie steht es mit der phänotypischen Belastung der früh- und spätmanifestierenden Atopiker im vorliegenden Material?

In der nachfolgenden Tabelle 12 sind die phänotypischen Belastungsverhältnisse der 361 Atopiker unter Berücksichtigung des Manifestationsalters aufgeführt. Unter einem belasteten (familiären) Fall verstehen wir eine Familie mit mindestens einem atopischen Sekundärfall in der F₁- oder P₁-Generation.

Tabelle 12

Häufigkeit der solitären und familiären Fälle unter Berücksichtigung des Manifestationsalters (methodisch unbereinigtes Gesamtmaterial).

	Erstmanifestation beim Primärfall	
	vor 16. Altersjahr	nach 16. Altersjahr
Familien <i>ohne</i> Sekundärfälle in der F ₁ - oder P ₁ -Generation	102	43
Familien <i>mit</i> mindestens einem Sekundärfall in der F ₁ - oder P ₁ -Generation	167	49

Die Verhältnisse sind die folgenden:

Mit der «2 × 2-Tafel» ergibt sich ein $\chi^2 = 2,2$; $P > 10\%$, d. h. die vor und nach dem 16. Altersjahr manifestierenden Atopiker

weichen in bezug auf ihre phänotypische Belastung statistisch nur zufällig voneinander ab. Auch am methodisch bereinigten Material (132 Familien mit vollständig untersuchten F₁- und P₁-Generationen) lassen sich keine statistisch faßbaren Unterschiede in bezug auf die familiären Belastungsverhältnisse finden: Von den 93 familiären Fällen sind 81 vor und 12 nach der Pubertät erkrankt, von den 39 sporadischen (solitären) 37 vor und 2 nach der Pubertät ($\chi^2 = 1,8$, $P > 10\%$).

Ergebnis

Weder im methodisch unbereinigten noch im bereinigten Gesamtmaterial ergeben sich Anhaltspunkte dafür, daß bei Atopikern zwischen Erstmanifestation und familiärer (phänotypischer) Belastung Beziehungen bestehen, wie das von WIENER, ZIEVE und FRIES postuliert wurde.

8. Die phänotypischen Belastungsverhältnisse

a) Definition der phänotypischen Belastung

Zunächst sei der Begriff der familiären Belastung, wie er Tabelle 13 zugrundeliegt, definiert. Als belastet bezeichnen wir Probanden, bei denen wir im Verlaufe der familienpathologischen Untersuchung unter den Geschwistern, den Eltern und ihren Geschwistern sowie den Großeltern und ausnahmsweise ihren Geschwistern Atopien feststellen konnten.

Ein phänotypisch durch *eine* elterliche Seite belasteter Primärfall wird als einseitig belastet bezeichnet; finden sich dagegen sowohl in der väterlichen als auch mütterlichen Aszendenz Sekundärfälle, gilt der Proband als doppelseitig belastet. Probanden ohne Sekundärfall im untersuchten Familienbereich bilden die Gruppe der «Unbelasteten». Die Begriffe «unbelastet», «einseitig» und «doppelseitig belastet» beziehen sich somit ausschließlich auf die phänotypischen Verhältnisse.

b) Belastungsverhältnisse der Neurodermitiker

Von 117 Neurodermitisprobanden sind 39 (33%) nicht nachweisbar belastet. Der Anteil der einseitig belasteten Neurodermitiker beträgt 54% (63 Fälle). 15 Fälle (13%) sind phänotypisch doppel-

Tabelle 13

Methodisch erfaßbare qualitative Belastungsverhältnisse bei Probanden.

Belastung	Neurodermitisprobanden ohne A resp. R	Neurodermitis- probanden mit A resp. R	Neurodermitis- probanden (total)	Respirations- atopiker-Pro- banden
Atopisch unbelastet	12 (46%)	27 (30%)	39 (33%)	83 (34%)
Atopisch ein- seitig belastet mit RA	3 (12%)	32 (35%)	35 (30%)	122 (50%)
mit EIV	5 (19%)	3 (3%)	8 (7%)	— (—)
mit RA EIV	4 (15%)	16 (18%)	20 (17%)	9 (4%)
Total	12 (46%)	51 (56%)	63 (54%)	131 (54%)
Atopisch doppelseitig belastet	RA — — EIV — — RAEIV 2 (8%) 2 (8%)	9 (10%) — — 4 (4%) 13 (14%)	9 (8%) — — 6 (5%) 15 (13%)	27 (11%) — — 3 (1%) 30 (12%)
Total	26 (100%)	91 (100%)	117 (100%)	244 (100%)

Legende: RA = Respirationsatopien, EIV = Neurodermitis disseminata

belastet. Die 26 Neurodermitiker *ohne* Respirationsatopien in der persönlichen Anamnese zeigen insofern ein spezielles Verhalten, als 5 Probanden in der Familie nur neurodermitische Manifestationen haben, während von 91 Neurodermitikern *mit* Asthma oder Rhinitis in der persönlichen Anamnese nur 3 eine ausschließliche Belastung mit Hautatopien aufweisen. Der Unterschied ist signifikant ($\chi^2 = 8,3$; $P < 1\%$). Bei 20 von 75 einseitig belasteten Neurodermitis-Probanden (16 mit, 4 ohne Respirationsatopien) fanden wir im untersuchten Familienkreis abwechselnd oder in Kombination miteinander asthmatische, rhinitische und neurodermitische Manifestationen. In bezug auf die Belastung mit Respirationsatopien zeigen die einseitig belasteten Neurodermitiker mit und ohne Respirationsatopien in der persönlichen Anamnese ebenfalls ein unterschiedliches Verhalten. Die Verhältnisse sind die folgenden:

32 von 51 Neurodermitikern mit Respirationsatopien haben ausschließlich eine Belastung mit Asthma/Rhinitis (63%),

3 von 12 Neurodermitikern ohne Respirationsatopien haben nur eine phänotypische Belastung mit Asthma/Rhinitis.

In 4 von 77 belasteten Neurodermitikerfamilien stellten wir ferner ausschließlich neurodermitische Manifestationen in der einen Aszendenzlinie und ausschließlich Respirationsatopien in der anderen Aszendenzlinie fest (Fälle Nr. 205, 210, 516, 533). 6% der belasteten Neurodermitisfälle zeigen somit in der P₁-Generation ein Konvergenzphänomen zwischen Neurodermitis und Respirationsatopien.

Resultat

Die Neurodermitiker verhalten sich somit in bezug auf ihre phänotypischen Belastungsverhältnisse nicht einheitlich. Die Neurodermitisprobanden *ohne* Respirationsatopien in der persönlichen Anamnese sind weniger häufig mit Respirationsatopien belastet als Neurodermitiker, welche im Verlauf ihres Lebens an Asthma oder Rhinitis erkrankt sind.

c) *Belastungsverhältnisse der Asthma-Rhinitiker (Respirationsatopiker)*

Andere phänotypische Belastungsverhältnisse zeigen die 244 Respirationsatopiker. Der Anteil der Unbelasteten beträgt 83 Fälle (34%). Wie schon ALBRECHT gezeigt hat, stammt von den einseitig belasteten Asthmatikern bzw. Rhinitikern der größere Teil jeweils aus Familien, die dieselben klinischen Atopiemaniifestationen wie die Probanden aufweisen, während nur ein kleinerer Teil aus Sippen stammt, in welchen ausschließlich die andere Form der Respirationsatopie auftritt. Grundsätzlich weichen jedoch die Asthma-, Asthma-Rhinitis- und Rhinitis-Probandengruppen in bezug auf ihre qualitative Belastung nicht signifikant voneinander ab, so daß wir ihre Belastungsverhältnisse gesamthaft betrachten können. Der Anteil der einseitig Belasteten beträgt 131 (54%). Von diesen sind 121 ausschließlich mit Asthma, Rhinitis oder Kindereczem belastet, während nur in 10 Familien (8%) auch neurodermitische Manifestationen auftreten (Fälle Nr. 12, 26, 44, 93, 101, 307, 330, 369, 403, 410). Es lohnt sich, diese Fälle in Anbetracht der Seltenheit neurodermitischer Manifestationen bei Respirationsatopikern etwas näher zu betrachten. In den Fällen 12, 26 und 410 finden sich neurodermitische Sekundärfälle sowohl unter den Geschwistern des Probanden als auch in einer elterlichen Aszendenz. Es ist somit ein

Zufall, daß der Proband als Respirationsatopiker und nicht als Neurodermitiker in unserem Material figuriert. Der Primärfall Nr. 330 leidet selber an einer chronischen ekzematösen Dermatoze, die aber klinisch nicht sicher als Neurodermitis zu interpretieren war. Wir entschlossen uns deshalb, den Fall in die Gruppe der Respirationsatopiker einzureihen, obwohl er möglicherweise an einem Äquivalent einer Neurodermitis leidet. Die Fälle Nr. 93, 101, 369 und 403 sind Einkinder mit neurodermitischen Manifestationen in der Aszendenz. Würde es sich um Probanden aus kinderreichen Geschwisterschaften handeln, so fände man möglicherweise auch in der F₁-Geschwisterschaft neurodermitische Sekundärfälle. Es verbleiben demnach nur die Fälle Nr. 44 und 307, welche isolierte neurodermitische Manifestationen in der P₁-Generation aufweisen.

30 von 244 (12%) Respirationsatopikern sind phänotypisch doppelbelastet. 26 Fälle entfallen auf Belastungen mit Respirationsatopien und 3 Fälle auf solche mit Respirationsatopien und Neurodermitis (Fälle Nr. 307, 330, 403).

Resultat

Die phänotypische familiäre Belastung der Respirationsatopiker und Neurodermitiker weicht in bezug auf die Belastung mit Neurodermitis hochsignifikant voneinander ab ($P < 0,001$).

d) *Belastungsverhältnisse der «hauttestpositiven» und «hauttestnegativen» Atopiker*

Als «hauttestpositive» Atopiker definieren wir Asthmatiker, Rhinitiker und Neurodermitiker, bei welchen nach perkutaner Zufuhr von Inhalations- oder Nahrungsmittelallergenen an der Einstich- bzw. Skarifikationsstelle im Verlaufe von 5–20 Minuten eine urticarielle Quaddel mit Pseudopodien und Reflexerythem entsteht. «Hauttestnegativ» sind Atopiker, wenn nach perkutaner Zuführung des Allergens an der Einstich- oder Skarifikationsstelle weder eine urticarielle Quaddel noch ein Reflexerythem entsteht.

Die Intrakutantestung ist die adäquate Methode zum Nachweis von Reagenen. Für die Inhalationsallergene ist die Intrakutanmethode das empfindlichere, aber auch gefährlichere Verfahren. Wir testeten die Schwebellergene vorerst mit dem Scratchverfahren am Arm und erst bei negativem Resultat auch intrakutan.

Folgende Faktoren geben «falsch-negative» bzw. «falsch-positive» Tests:

a) «Falsch-negative» Tests können bedingt sein durch Status febrilis, Schock- und allergische Systemreaktionen, atrophische Altershaut, ferner durch gleichzeitig verabreichte Medikamente, wie Antihistaminica, Aminophyllin, Ephedrin. Falsch-negative Tests können auch auf Überalterung der Lösung oder dem Fehlen allergener Potenzen beruhen.

b) «Falsch-positive» Tests sind an und für sich seltener. Sie sind bedingt durch schlecht angepaßtes pH der Allergenlösung oder Kontamination derselben mit anderen Allergenen. Ferner beobachtet man falsch-positive Tests bei Urticaria factitia. Histamin, Codein und Morphin machen obligat positive Tests.

Negative Hautreaktionen schließen somit eine Sensibilisierung nicht sicher aus.

Die nicht methodisch bedingten ätiologisch unverwertbaren positiven Sofortreaktionen können folgende vier verschiedene Ursachen haben:

1. Sie sind Vorsymptome einer später erst manifest werdenden Allergie (sogenannte potentielle Allergie);
2. sie sind zwar Ausdruck des Vorhandenseins echter Antikörper, aber klinisch nur fakultativ signifikant (weitaus bekanntestes Beispiel: Eiklarreaktionen);
3. sie sind Stigmata zeitlebens latent bleibender Sensibilisierung (sogenannte latente Allergie);
4. sie sind Residuen einer früher manifesten, im Zeitpunkt der Untersuchung klinisch erloschenen Allergie viele Allergieforscher zählen diese vierte Form zum Formenkreis der latenten Allergie. Man würde in solchen Fällen aber besser von «residueller Allergie» sprechen und letztere von der latenten Allergie abtrennen.

Weder besagen somit negative Hautteste im Einzelfall mit absoluter Sicherheit, ob ein Atopiker nicht doch Reaginbildner ist, noch darf aus positiven Testen allein der Schluß gezogen werden, daß Reagine gebildet wurden. Trotz diesen Einschränkungen ist die Intrakutantestung die Methode der Wahl, um über Atopiker auszusagen zu können, ob sie mit großer Wahrscheinlichkeit Reaginbildner sind oder nicht, gelingt es doch, in Verbindung mit der Anamnese in der Mehrzahl der Fälle das oder die aktuellen Antigene zu eruieren.

Versuchsordnung: Bei 191 Ausgangsprobanden wurden Hauttests mit folgenden Allergengemischen durchgeführt:

1. Gräser- und Blütenpollen,
2. Hausstaub,
3. Tierhaare (Hund, Katze, Pferd),
4. Federn,
5. Gewebe (Baumwolle, Wolle, Seide, Kapok).

Primär wurden die Probanden mit dem Punkt- bzw. Scratch-test-Verfahren am Arm getestet. Bei negativem Ausfall wurde das Allergengemisch auch intrakutan getestet.

Das Allergenspektrum wurde so gewählt, daß die wichtigsten und in der Schweiz am häufigsten vorkommenden Allergene routinemäßig getestet wurden. Unter den «hauttest-negativen» Probanden dürften sich demnach nur vereinzelte Atopiker finden, die mit einer ausgedehnten Testung doch noch als «Hauttest-Positive» hätten erkannt werden können.

Welche familiären Belastungsverhältnisse zeigen nun die «Hauttest-Positiven» und «Hauttest-Negativen»?

Resultat der Untersuchung:

A	Hauttestpositive Atopiker	131 Fälle
	davon familiär	77 Fälle
	davon nicht familiär (sporadisch)	54 Fälle
B	Hauttestnegative Atopiker	60 Fälle
	davon familiär	28 Fälle
	davon nicht familiär (sporadisch)	32 Fälle

Obwohl sich unter den «Hauttest-Positiven» weniger (41%) sporadische Fälle finden als unter den «Testnegativen» (53%), ergibt der Vergleich beider Gruppen mit der «2 × 2-Tafel» ein χ^2 von 2,5, FG = 1, P > 10%, d. h. statistisch ist der Unterschied nicht gesichert.

Deutung der Ergebnisse

Die «Hauttest-Positiven» und «Hauttest-Negativen» zeigen somit die gleichen Belastungsverhältnisse. Ähnliche Untersuchungen machte bereits SCHWARTZ, der seine Asthmatiker nach klinischen Gesichtspunkten in «allergische» und «nichtallergische» Fälle aufteilte. Wenn es auch im Einzelfall oft schwierig sein dürfte, aus dem klinischen Bild und der Anamnese ohne Testresultate einen Asthmafall der einen oder anderen Gruppe zuzuordnen, so kommt

doch SCHWARTZ zu den gleichen Ergebnissen. Wird somit das gleiche Problem einmal klinisch-anamnestisch, einmal mit den Hauttesten analysiert, so kommt man zum statistisch gesicherten Schluß, daß sich die «allergischen» und «nichtallergischen» bzw. die «hauttestpositiven» und «hauttestnegativen» Atopiker genetisch gleich verhalten. Die Ergebnisse zeigen, daß die Atopie mit Reaginbildung, wie sie COCA definierte, nur einen, wenn auch wahrscheinlich den wichtigsten Fall der Atopie im genetischen Sinne repräsentiert. Diese Feststellung geht den Gedankengängen des Pädiaters VON PFAUNDLER parallel, der in seinem ausgezeichneten Beitrag «Erbpathologie der Diathesen» im Handbuch der Erbbiologie des Menschen sich gegen die von ROST und Mitarbeitern vertretene Auffassung wendete, daß allergische und exsudative Diathese einander identisch seien oder zum mindesten ineinander übergehen können. Nach VON PFAUNDLER ist die allergische Diathese keineswegs der exsudativen Diathese übergeordnet, sondern eine im Rahmen der letzteren *fakultativ* auftretende *Teilbereitschaft*. Über diesen Punkt besteht aber in der Allergologie und Dermatologie – um VON PFAUNDLER zu zitieren – eine heillose Verwirrung, da sich niemand darum kümmerte, ob exsudative Diathese ein Morbus, ein Status oder eine Bereitschaft ist. Während CZERNY den Begriff der exsudativen Diathese dahin definierte, «daß es sich um eine kongenitale Anomalie des Organismus handelt, welche meist alle Kinder einer Familie betrifft, die sich aber in sehr verschiedenen Graden und Formen bei den einzelnen Familienmitgliedern äußern kann», ging COCA vom Phänomen der Antikörperbildung aus. Er erkannte, daß die Reaginbildung eine spezielle Form der Antikörperbildung darstellt, die auf dem Boden einer erblichen Disposition bei gewissen Krankheitsbildern entsteht. Im Falle des Heuschnupfens stellt die Reaginbildung gegen Pollen das entscheidende Prinzip dar. Doch auch die atopische Rhinitis hat ihren Januskopf, geht doch die vasomotorische Rhinitis mit negativen Hauttesten einher!

Komplexer liegen die Verhältnisse beim Asthma bronchiale. Wohl findet man bei einem großen Teil der Fälle von Bronchialasthma positive Hauttests (RACKEMANN 58,2‰, ADKINSON 47,75‰, PESHIKIN 79‰, BERGER 90‰, KÖNIG 65‰, BULLEN 60‰, KNOTT, ORIEL UND WITTS 46‰, BAAGOE 57‰, GRAM 48,4‰, COOKE 50,2‰, ALEXANDER 52,7‰, WITTS 40‰, SCHNITZER 66,6‰, FRUGONI UND SERAFINI 44,5‰, SCHUPPLI (1955) 90‰ bei Kindern, WILDFÜHR 67‰, GENEVRIER, MICHELET UND CLAUDE 63‰). Die Zahl der po-

sitiv reagierenden Asthmatiker ist in der Gruppe der 10- bis 20jährigen am größten. Mit zunehmendem Alter nimmt sie nach GENEVRIER, MICHELET UND CLAUDE sowie SCHUPPLI (1955) erheblich ab. Doch scheint die Sensibilisierung gegen Inhalations- und Nahrungsmittelallergene oft nur von sekundärer Bedeutung zu sein. $40 \pm 20\%$ aller Asthmafälle schließlich sind trotz eingehender Testung negativ. Es betrifft dies vor allem die Fälle von sogenanntem «intrinsic asthma».

Nicht geklärt ist die Bedeutung der Reaginbildung bei der Neurodermitis disseminata. Wohl sind ungefähr die Hälfte aller Neurodermitiker Reaginbildner (COOKE 50%, ALEXANDER 52,7%, BLUMENTHAL UND JAFFÉ 48%, SCHNYDER (1958) 57%, SCHUPPLI 50%, SULZBERGER UND GOODMAN etwa 50%). Ihre ätiologische Bedeutung für das Hautgeschehen ist aber heute mehr denn je umstritten (vgl. Verhandlungsbericht des XI. Int. Kongresses der Dermatologie 1957 und des III. Int. Allergiekongresses 1958).

Die Reaginbildung ist somit weder ein obligates Phänomen der Rhinitis atopica noch des Bronchialasthmas und der Neurodermitis.

9. Das intrafamiliäre Verhalten der Reaginbildung

ADKINSON konnte zeigen, daß von Asthmageschwistern relativ häufig nur das eine Reagine bildet. Auf solchen Beobachtungen basierend, postulierte ADKINSON 1920, daß beim Asthma in erster Linie die Bereitschaft des Organismus, unter gewissen Umständen mit Asthma zu reagieren, vererbt wird und erst in zweiter Linie eine erhöhte Bereitschaft zur Sensibilisierbarkeit.

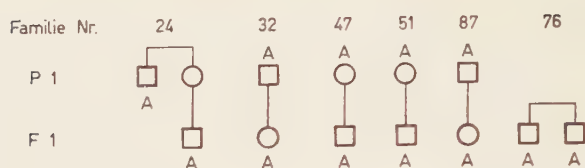
Solche Untersuchungen sind – wenn sie sich bestätigen lassen – von grundsätzlicher Bedeutung.

Wir haben deshalb nachträglich in 27 Familien mit Sekundärfällen Kranke mit den auf Seite 55 erwähnten Allergengemischen getestet. Die Familien unterliegen in dem Sinne einer Auswahl, als die Kranken ihr Einverständnis zur Testung geben mußten und wir aus finanziellen Erwägungen nur kranke Geschwister und Eltern auswählten, die in Zürich und Umgebung wohnen.

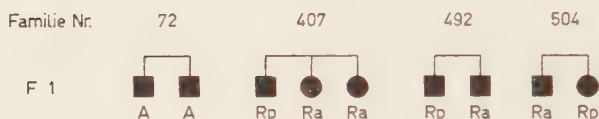
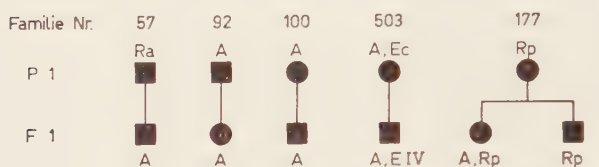
Ergebnis (vgl. Abb. 4)

In sechs Familien sind je zwei Asthmatiker «hauttest-negativ». In neun weiteren Familien finden sich mindestens zwei Kranke mit positiven Testen. In vier Familien handelt es sich um Asthmafälle

1. Konkordant „testnegative“ familiäre Atopiefälle



2. Konkordant „testpositive“ familiäre Atopiefälle



3. „Testdiskordante“ familiäre Atopiefälle

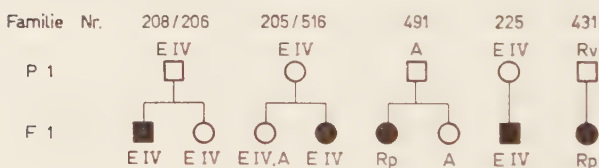




Abb. 4 Das intrafamiliäre Verhalten der Reaginbildung

Testpositiver Atopiker 
 Testnegativer Atopiker 

Testpositive Atopikerin 
 Testnegative Atopikerin 

A = Asthma bronchiale, Rp = Heuschnupfen, Ra = Rhinitis allergica, Rv = Rhinitis vasomotorica, EIV = Neurodermitis disseminata, F 1 = Filialgeneration, P 1 = Parentalgeneration

bei Vater und Kind bzw. bei Geschwistern. In drei Familien leiden mindestens zwei Geschwister an einer «hauttestpositiven» Rhinitis, und in einer Familie beobachteten wir Heuschnupfen bei Mutter und zwei Kindern mit positiven Pollentesten.

In zwölf anderen Familien fanden wir Kranke mit positiven und negativen Testen. In zwei Familien leidet ein Geschwister an einem testpositiven, das andere Geschwister an einem testnegativen Asthma, während in den Familien Nr. 431 und 480 der Vater bzw. eine Schwester an einer testnegativen Rhinitis leiden, das Kind bzw. der Bruder aber einen testpositiven Heuschnupfen haben. In den Familien Nr. 498 und 499 (Diss. NEF) leidet das eine Geschwister an einem Heuschnupfen und das andere Geschwister an einer testnegativen Rhinitis vasomotorica. In Familie Nr. 491 (NEF) haben der Vater und eine Tochter ein testnegatives Asthma, während die andere Tochter an einer testpositiven Rhinitis pollinosa leidet.

Von speziellem Interesse sind die Familien Nr. 207, 206/208 und 205 516. In diesen drei Sippen leiden je drei Personen an einer Neurodermitis ohne Asthma bzw. Rhinitis. Je ein Neurodermitiker zeigt positive Sofortreaktionen auf Schwebepallergene, während die beiden anderen Neurodermitiker trotz ausgedehnter Testung negative Hautteste aufwiesen.

Ferner wurden 64 Konduktoren allergologisch durchgetestet. Unter Konduktoren verstehen wir klinisch gesunde Personen, die familienpathologisch nachweisbar den atopischen Erbfaktor besitzen.

Von diesen 64 Konduktoren waren 52 (81%) testnegativ, und 12 (19%) hatten positive Kutanreaktionen vom urticariellen Typus auf Pollen, Hausstaub, Tierhaare oder Gewebe.

Entsprechende Untersuchungen wurden bis jetzt meines Wissens nicht durchgeführt. Hingegen gibt es eine Reihe, sich allerdings widersprechender Angaben über die Häufigkeit positiver Kutanreaktionen bei Gesunden. BERGER (1928) fand z. B. 23,5%, RIVIERE 50%, BLUMENTHAL UND JAFFÉ hingegen nur 2–3%, während RACKEMANN UND SIMON in 50%, CROWE UND HERMANN in 54,5%, BRAY (1934) in 25%, KAIJSER in 23,3% und EHRSTRÖM in 50% von klinisch gesunden Personen positive Kutanreaktionen fanden. Diese Angaben sind so widersprechend, daß man annehmen muß, daß die Unterschiede z. T. mindestens methodisch bedingt sind (unterschiedliche Art der Ablesung, verschiedene Art der Allergene). Ein Vergleich mit Angaben über «latente Allergie» aus der Literatur ist deshalb nicht ohne weiteres möglich. Hingegen hat PESTALOZZI

aus unserer Klinik 1955 mit den gleichen Allergenen, die auch bei den Konduktoren verwendet wurden, 159 Bäcker der Stadt Zürich getestet. Von diesen hatten 42 positive Kutanreaktionen auf Schwebellergene. In allen Fällen waren die Hautteste klinisch relevant. In keinem einzigen Fall konnte eine latente Allergie festgestellt werden. Ferner hat er mehr als hundert Pferdewärter der eidgenössischen Remontenanstalt in Bern-Schönbühl dank dem Entgegenkommen der Abteilung für Sanität des Eidgenössischen Militärdepartementes (EMD) durchtesten können. Unter diesen Angestellten, die seit Jahren in täglichem Kontakt mit Pferden sind, fand er ebenfalls keine Fälle von latenter Sensibilisierung.

Im Vergleich mit PESTALOZZIS Ergebnissen bei Bäckern und Pferdewärtern, deren Hauttests nach den gleichen Kriterien interpretiert wurden, möchten wir annehmen, daß in etwa ein Fünftel der Fälle die Konduktoren als Stigma der Atopie eine latente Sensibilisierung zeigen.

Besprechung der Ergebnisse: Die vorliegenden Untersuchungen bestätigen somit ADKINSONS Beobachtungen vollauf, daß familiäre Atopiefälle mit und ohne Reaginbildung einhergehen können. Es gibt somit Familien, in welchen alle Atopiefälle mit Reaginbildung einhergehen, ferner solche, in welchen nur ein Teil der Fälle Reaginbildner sind, dann aber auch solche, die keine Reagine bilden. Es ergeben sich somit auch bei dieser Betrachtungsweise keine Anhaltspunkte dafür, daß die Reaginbildung eine obligate Begleiterscheinung familiär auftretender atopischer Krankheitsmanifestationen ist.

10. Die Erbgangsfrage

Wie bereits auf Seite 28ff. erwähnt, wurden von den verschiedenen Autoren, die sich mit dem Erbgang der Atopien bzw. der «Allergien» beschäftigen, vor allem unregelmäßige Dominanz und Rezessivität in Erwägung gezogen. Ferner postulierten WIENER, ZIEVE und FRIES intermediären Erbgang (d. h. Rezessivität mit fakultativer Manifestation im heterozygoten Zustand). Die Einwände gegen diese Erbhypothese wurden auf Seite 31 erörtert.

An Hand der 244 Asthma- und Heuschnupfenfälle des vorliegenden Materials setzten sich ALBRECHT und BATSCHLET bereits mit dem Erbgang der Atopien auseinander. Der letztere berücksichtigte die altersbedingte Manifestationsfähigkeit der Respirationsatopien. Seine Berechnungen basieren auf der Hypothese, daß

Asthma und Rhinitis durch ein polyphaenes, autosomales Gen vererbt werden. Mit dieser Annahme stimmt noch am ehesten die Hypothese Rezessivität. Andererseits konnte er die Annahme, Asthma sei eine Erbkrankheit für sich allein, mit «einpaarigem» Erbgang, zurückweisen. BATSCHELET selbst mißt diesen Ergebnissen vorläufige Bedeutung zu. ALBRECHT hat dann in seine Berechnungen auch das konstitutionelle Kindereczem, nicht aber die Neurodermitis einbezogen. Die letztere spielt aber in seinem Material quantitativ nur eine untergeordnete Rolle. Für die Korrelationshypothese Asthma = Rhinitis = konstitutionelles Kindereczem errechnete er mit der Weinbergischen Reduktionsmethode ohne Berücksichtigung des Geschlechtes eine Erkrankungswahrscheinlichkeit von 0,25, d. h. einen Wert, der sowohl mit Rezessivität als auch mit Dominanz bei einer Penetranz von 50% vereinbar ist. Andererseits hat er die Abhängigkeit des Manifestationsalters vom Erfassungsalter nicht berücksichtigt.

Hier soll auf der Basis des Gesamtmaterials statistisch zur Erbgangsfrage der Atopien Stellung genommen werden.

Der Erbgang kann prinzipiell auf zwei Arten geprüft werden. Einerseits kann bei einer bestimmten Erbhypothese die Anzahl der Merkmalsträger mit den theoretischen Erwartungswerten verglichen werden. Der Unterschied zwischen Beobachtung und Erwartung wird dann mittels eines χ^2 geprüft (sogenanntes Prüfverfahren). Andererseits kann die relative Anzahl der Merkmalsträger bei den Geschwistern der Probanden dazu benützt werden, um die Erwartungswahrscheinlichkeit p zu schätzen. Diese Idee liegt der Weinbergischen Geschwister- bzw. Probandenmethode zugrunde (sogenanntes Schätzverfahren). Dank ihrer Einfachheit haben die letzteren große Verbreitung erfahren. Für Einzelheiten sei auf die Darstellung von KÄLIN* verwiesen.

Das vorliegende Material entspricht der «einfachen Auslese» (single selection), d. h. nur solche Merkmalsträger wurden erfaßt, für deren zugehörige Geschwisterreihen die Wahrscheinlichkeit, mehr als einen Probanden aufzuweisen, sehr klein ist.

Aus materialbedingten Gründen werden ferner nur solche Probandengeschwisterschaften (F_1) in die Analyse einbezogen, die vollständig untersucht wurden und über deren Eltern ebenfalls

* Kälín A., Statistische Prüf- und Schätzverfahren für die relative Häufigkeit von Merkmalsträgern in Geschwisterreihen bei einem der Auslese unterworfenen Material mit Anwendung auf das Retinagliom. Arch. J. Klaus-Stift. XXX, 263-485 (1955).

sichere Angaben vorliegen. Basierend auf den Korrelationsberechnungen und den gleichsinnigen Ergebnissen mit dem Komparationstest nehmen wir an, daß den Atopien Asthma bronchiale, Rhinitis allergica, konstitutionelles Kindereczem und Neurodermitis disseminata ein pleiotropes Gen zugrundeliegt.

Im folgenden setzen wir voraus, daß die Atopien rezessiv vererbt werden und vergleichen mit einem χ^2 die Anzahl der beobachteten Kranken und Gesunden mit den bei Rezessivität zu erwartenden Häufigkeiten von Kranken und Gesunden. Man prüft also, ob Beobachtung und Erwartung übereinstimmen oder voneinander abweichen. Die Ergebnisse dieses a-priori-Prüfverfahrens sind die folgenden:

1. In 75 F₁-Geschwisterschaften mit 172 Personen exklusive Primärfälle und aa × Aa-Eltern (klinisch krank × gesund) wurden 46 Kranke und 126 Gesunde beobachtet. Theoretisch wären bei dieser Elternkonstellation 86 Kranke und 86 Gesunde zu erwarten.
 $\chi^2 = 37,2$, FG = 1, P < 0,01,
d. h. die Anzahl der beobachteten Kranken und Gesunden weicht signifikant von den rezessiven Erwartungswerten ab.
2. In 140 F₁-Geschwisterschaften mit 312 Personen exklusive die Primärfälle und Aa × Aa-Eltern (klinisch gesund × gesund) wurden 51 Kranke und 261 Gesunde beobachtet. Theoretisch wären 78 Kranke und 234 Gesunde zu erwarten.
 $\chi^2 = 12,47$, FG = 1, P < 0,01,
d. h. die Beobachtung weicht von der Erwartung bei Rezessivität signifikant ab.
3. In 28 F₁-Geschwisterschaften mit einem Mindestalter von 20 Jahren und aa × Aa-Eltern (klinisch krank × gesund) wurden exklusive Primärfälle 19 Kranke und 59 Gesunde beobachtet. Theoretisch wären 39 Kranke und 39 Gesunde zu erwarten.
 $\chi^2 = 20,5$, FG = 1, P < 0,01,
d. h. die Beobachtung weicht von der Erwartung ebenfalls signifikant ab.
4. In 56 F₁-Geschwisterschaften mit einem Mindestalter von 20 Jahren und Aa × Aa-Eltern (klinisch gesund × gesund) wurden exklusive Primärfälle 26 Kranke und 107 Gesunde beobachtet. Bei Rezessivität wären 33,2 Kranke und 99,8 Gesunde zu erwarten.
 $\chi^2 = 2,08$, FG = 1, P < 5%,
d. h. die Beobachtung ist mit rezessiver Vererbung der Atopien statistisch vereinbar.

Der Grund für das andersartige statistische Verhalten von Geschwisterschaften mit einem Mindestalter von 20 Jahren dürfte weitgehend methodisch – materialbedingt sein. Mit zunehmendem Untersuchungsalter der Geschwister nimmt nämlich einerseits die Zahl der neu manifest gewordenen Asthma- und Rhinitisfälle quantitativ zu. Andererseits nimmt aber die Erfäßbarkeit des konstitutionellen Kindereczems rapid ab, wodurch das Verhältnis der Gesunden zu den Kranken wieder zu ungunsten der Kranken verschoben wird.

Zu welchen Ergebnissen kommt man mit den *Schätzungsverfahren*? Da das vorliegende Material der einfachen Auslese unterliegt, sind die Ergebnisse mit der Weinbergschen Probanden- oder Reduktionsmethode von Bedeutung.

Für die 90 Geschwisterschaften mit einem kranken Elter ergibt sich nach der Formel

$$p = \frac{\Sigma (r-1)}{\Sigma (s-1)}$$

ein Quotient von 46/171 und damit eine Erkrankungswahrscheinlichkeit $p = 0,269$. In obiger Formel ist r = Anzahl der *Kranken* pro Geschwisterschaft und s = Anzahl der *Geschwister* pro Geschwisterschaft. Bei dominantem Erbgang errechnet sich die Penetranz nach der Formel $P = 2p$, wobei p = Erkrankungswahrscheinlichkeit ist. Im vorliegenden Fall wäre demnach die Penetranz $\sim 54\%$, d. h. jedes zweite genotypisch belastete Kind aus einer Ehe eines manifest kranken Elters mit einem gesunden Elter erkrankte bis zum Erfassungsalter mindestens an einer Atopie.

Für die 169 F_1 -Geschwisterschaften mit zwei gesunden Eltern hingegen ergibt sich ein $p = 0,163$ ($\Sigma [r-1] = 51$, $\Sigma [s-1] = 312$), die Penetranz wäre demnach $\sim 33\%$.

Für alle 259 F_1 -Geschwisterschaften, die den methodischen Anforderungen entsprechen, beträgt somit die Erkrankungswahrscheinlichkeit p unabhängig von der Elternkonstellation 0,2. Die Penetranz wäre demnach 40%. Berücksichtigen wir aber, daß die verwerteten Geschwisterschaften nicht vollständig ausmanifestiert haben, so dürfte die Penetranz $\sim 50\%$ betragen, ohne daß sie sich aus dem vorliegenden Beobachtungsgut direkt bestimmen ließe.

In Anbetracht der methodischen Fehlerquellen des Materials verzichten wir auf eine Analyse mit der Maximum-Likelihood-Methode zur direkten Schätzung von p .

Stellen wir uns die Frage, ob Rezessivität (Genotypus rr = krank, Genotypus Rr = gesund) möglich wäre, sofern man auf die im vorliegenden Material beobachteten Stammbaumtypen abstellt. Der nachfolgenden Berechnung legen wir die Annahme zugrunde, daß in der Bevölkerung 9% Merkmalsträger (Genkonstellation aa) vorkommen. Die sechs möglichen Elternkonstellationen müßten dann folgende Frequenzen in der Bevölkerung haben:

1. $aa \times aa$: 0,09 ²	= 0,0081
2. $Aa \times aa$: $0,42 \times 0,09 \times 2$	= 0,0756
3. $Aa \times Aa$: 0,42 ²	= 0,1764
4. $AA \times aa$: $0,49 \times 0,09 \times 2$	= 0,0882
5. $AA \times Aa$: $0,49 \times 0,42 \times 2$	= 0,4116
6. $AA \times AA$: 0,49 ²	= 0,2401
Total		= 1,0000

Von diesen kommen im vorliegenden Material nur die Fälle 1–3 zur Beobachtung, da aus den Kopulationen 3–6 keine kranken Kinder hervorgehen. Die Häufigkeiten der abgeschnittenen Verteilung für die Fälle 1–3 betragen demnach für:

$aa \times aa$: 0,0311
$Aa \times aa$: 0,2907
$Aa \times Aa$: 0,6782

Die Wahrscheinlichkeit, daß ein Proband *zwei* kranke Eltern hätte, beträgt demnach 3,11%, die Wahrscheinlichkeit, daß er *ein* krankes Elter hat, 29% und die Wahrscheinlichkeit, daß er zwei gesunde Eltern hätte, 67,82%.

Im vorliegenden Material wurden beide Eltern in 282 Familien untersucht. Nur über diese Fälle können wir mit Sicherheit aussagen, ob die Eltern krank oder gesund sind. In 4 Familien sind beide Eltern, in 91 Familien ein Elter krank, und in 187 Familien sind beide Eltern gesund. Vergleichen wir die beobachteten Häufigkeiten mit den Erwartungswerten, wobei wir der Berechnung eine Merkmalshäufigkeit von 0,09 und demnach eine Genfrequenz von $\sqrt{0,09} = 0,3$ zugrundelegen, so ergeben sich folgende Verhältnisse:

	Beide Eltern krank	Ein Elter krank	Beide Eltern gesund	Total
Beobachtung	4	91	187	282
Erwartung	8,8	82,0	191,2	282

Die Signifikanzberechnung mit dem χ^2 -Test ergibt bei einem Freiheitsgrad von 2 ein χ^2 von 3,7, $P > 5\%$.

Die Beobachtung weicht somit von der Erwartung nicht signifikant ab. Bei ausschließlicher Betrachtung von zwei Generationen wären demnach scheinbar dominante Fälle mit den beobachteten Häufigkeiten möglich. Da wir nur in speziellen Fällen (Interessantauslese!) die genealogische Forschung auf die großelterliche Generation ausdehnten, ist eine analoge vertikale Analyse für drei Generationen am vorliegenden Material nicht möglich.

Bei Rezessivität wären relativ häufig außer homozygoten auch heterozygote Merkmalsträger zu erwarten. In Analogie zu Beispielen aus der Experimental- und Humangenetik müßten sich aber höchstwahrscheinlich die homozygoten von den heterozygoten Merkmalsträgern klinisch unterscheiden. In unserem Material liegen keine Anhaltspunkte vor, daß z. B. den schwereren Fällen Homozygotie und den leichteren Fällen Heterozygotie zugrundeliegt. Vielmehr scheint auch nach den gründlichen Untersuchungen von SCHWARTZ die Schwere des Krankheitsbildes nicht von der Genkonstellation abhängig zu sein. Ferner wurde geprüft, ob 1. Reaginbildner homozygot und Nichtreaginbildner heterozygot sein könnten, 2. ob Asthmatiker ohne Neurodermitis heterozygot und solche mit Neurodermitis homozygot sein könnten. Für beide Thesen liegen keine Anhaltspunkte vor.

Ferner bedeutete rezessive Vererbung, daß die Atopien bei homozygoter Genkonstellation ohne nennenswerte Beeinflussung durch Umweltfaktoren in Erscheinung träten, wie beispielsweise das rezessive Xeroderma pigmentosum, die Erythrodermie ichthyosiforme oder die Innenohrschwerhörigkeit.

Die meisten Autoren haben nicht zuletzt aus diesen Gründen auf dominante Vererbung geschlossen. Doch bei vertikaler Analyse der 361 Stammtafeln zeigt sich, daß nur in 110 (30,5%) aller Fälle mindestens ein Elter ebenfalls an einer Atopie leidet, während die übrigen Stammtafeln bereits bei Betrachtung von zwei Generationen ein vom regelmäßig dominanten Erbgang abweichendes Verhalten zeigen. Am naheliegendsten ist deshalb die Hypothese, daß den Atopien ein autosomal dominantes Gen zugrundeliegt, das *fakultativ* zur Manifestation führt, wodurch es phänotypisch zum Erscheinungsbild der «unregelmäßig dominanten Vererbung» kommt.

Bei «unregelmäßiger Dominanz» manifestiert definitionsgemäß nur ein Teil der Genträger, weshalb auch phänotypisch ge-

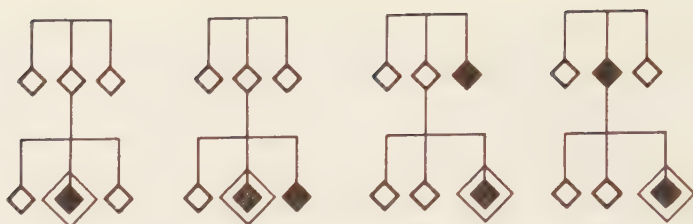


Abb. 5 Die vier vorkommenden Stammbaumtypen mit zwei Generationen bei unregelmäßiger Dominanz. Für die Fälle mit erkranktem Elter ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit $W_R = p$.

sunde Geschwisterschaften auftreten können. Ferner verhindert in unserem Fall die Einschränkung der genealogischen Forschung auf zwei bis bestenfalls drei Generationen die Erfassung aller jener Sekundärfälle, die durch das Spiel des Zufalls außerhalb des untersuchten Familienbereiches liegen. Diese Art von Solitärfällen nennt mein Mitarbeiter KLUNKER «relative Solitärfälle». Ihre Häufigkeit ist abhängig

1. von der Penetranz*,
2. von der Anzahl untersuchter Generationen,
3. von der Größe der untersuchten Geschwisterschaften.

Ferner müssen bei Dominanz mit fakultativer Manifestation die in Abb. 5 schematisch dargestellten vier Stammbaumtypen 1. Solitärfälle = Symbol S, 2. Geschwisterfälle = Symbol G, 3. Fälle mit kranken Eltergeschwistern = Symbol U und 4. Fälle mit einem kranken Elter = Symbol R) in Abhängigkeit von der Penetranz in einem bestimmten Häufigkeitsverhältnis zueinander stehen.

Nach KLUNKER berechnet sich die Wahrscheinlichkeit W_S für das Auftreten von Solitärfällen bei einfacher Auslese für ein Erbmodell von zwei Generationen mit je drei Geschwistern nach der Formel

$$W_S = 1 - 3p + 3,5p^2 - 2p^3 + 0,5625p^4 - 0,0625p^5. \quad (1)$$

wobei p gleich der aus dem Material errechneten Penetranz ist. Die Formel für Geschwisterfälle lautet:

$$W_G = p - 2,25p^2 + 1,75p^3 - 0,5625p^4 + 0,0625p^5. \quad (2)$$

* Unter Penetranz versteht man die Manifestationshäufigkeit eines Erbfaktors. Dabei wird der Anteil der Merkmalsträger auf die Gesamtzahl der hetero- und homozygoten Genträger bezogen und in Prozentwerten angegeben. Eine Penetranz von 50% bedeutet demnach, daß nur die Hälfte der Individuen, die eine bestimmte Erbanlage haben, die für das vorhandene Gen charakteristischen Merkmale auch ausbilden.

Für Fälle mit einem kranken Elterngeschwister gilt die Gleichung

$$W_U = p - 1,25p^2 + 0,25 p^3. \quad (3)$$

Für die Fälle mit erkranktem Elter ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit $W_R = p$. Definitionsgemäß sind die Wahrscheinlichkeiten

$$W_S + W_G + W_U + W_D = 1.$$

Für die mathematische Ableitung der Formeln (1), (2) und (3) sei auf die ausführliche Arbeit von KLUNKER verwiesen.

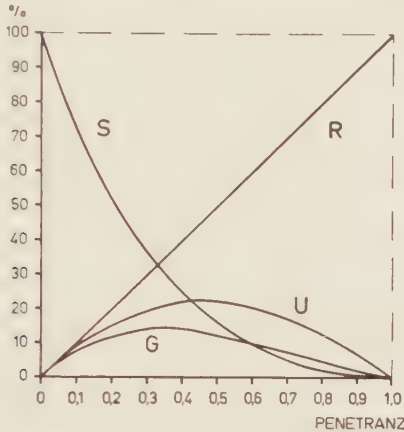


Abb. 6 Gesetzmäßiges Auftreten der verschiedenen Stammbaumtypen bei unregelmäßiger Dominanz in Abhängigkeit von der Penetranz (nach KLUNKER). S = Solitäre Fälle, G = Geschwisterfälle, U = Fälle mit mindestens einem kranken Elterngeschwister, R = Fälle mit einem kranken Elter.

In Abb. 6 sind die Häufigkeiten der verschiedenen Stammbaumtypen für die Penetranzwerte 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9 und 1,0 graphisch aufgezeichnet. Dem Erbmodell liegen im vorliegenden Fall zwei Generationen zu je drei Personen zugrunde. Bei einer Penetranz von 0,1 und einfacher Auslese wären 73% Solitäre Fälle zu erwarten, bei einer Penetranz von 0,3 nur 37%, bei 0,5 noch 16%, bei 0,7 nur noch 5% und bei 0,9 etwa 1%, ohne daß diese als Mutanten oder Phänokopien angesprochen werden müssen. Die Häufigkeit der Geschwisterfälle beträgt für das gleiche Erbmodell bei einer Penetranz von 0,1 etwa 8%, bei einer Penetranz von 0,35 aber 15%. Mit zunehmender Penetranz nimmt dann die Häufigkeit der Geschwisterfälle wieder ab. Ähnlich verhalten sich die Fälle mit mindestens einem kranken Elterngeschwister, nur daß ihre Häufigkeit bei einer Penetranz von 0,1 10% beträgt, bei 0,45 das Maximum mit 23% erreicht und dann mit zunehmender Pene-

tranz wieder abnimmt. In Abhängigkeit von der Penetranz steigt die Zahl der Fälle mit einem kranken Elter bei unregelmäßiger Dominanz linear von 0 bis 100% an.

Bei Prüfung der Erbhypothese «unregelmäßige Dominanz» stellt sich demnach zuerst die Frage, ob das familienpathologische Material genetisch eine Einheit darstellt oder ob es inhomogen ist. Zum Beispiel könnte ein Teil nicht erblich sein, oder verschiedene Erbgänge würden zu ein und demselben Krankheitsbild führen.

Ein Entscheid dieser Frage ist im Falle der Atopien auf direktem Weg unmöglich. Denn es gibt heute weder klinisch-anamnestiche, laboratoriumsmäßige noch klinisch-genetische Kriterien, welche

a) eine Unterscheidung von erblichen Atopien und nichterblichen Phänokopien ermöglichen,

b) eine klinisch-genetische Klassifizierung der Atopien rechtfertigte.

Infolgedessen muß sich die Auseinandersetzung mit diesen Fragen auf die Postulierung einer Arbeitshypothese und deren statistische Prüfung beschränken.

Das aufgearbeitete Material läßt sich auf Grund der phänotypischen Belastungsverhältnisse in vier Stammbaumtypen aufteilen, die als Solitärfälle (S), Geschwisterfälle (G), Fälle mit einem kranken Eltergeschwister (U) und solche mit einem kranken Elter (R) bezeichnet werden.

Es wird die Hypothese aufgestellt, daß die *sporadischen* und *familiären* Atopiefälle durch ein fakultativ manifestierendes autosomal dominantes Gen vererbt werden.

Statistisch wird geprüft, ob die beobachteten und theoretisch zu erwartenden Häufigkeiten der vier Stammbaumtypen (S, G, U, R) mit der aus dem Material bestimmten Penetranz übereinstimmen.

Da aber das Material untersuchungsmäßig inhomogen ist, muß notgedrungen eine *homogene Stichprobe* gemacht werden, die den methodischen Anforderungen entspricht. Da es absolut erforderlich ist, daß ein Stammbaum, der als Solitärfall bezeichnet wird, nicht ein «Pseudosolitärfall» ist, der durch methodisch bedingte Mängel einen echten Solitärfall vortäuscht, wird für diese Art von Fällen die direkte Untersuchung aller Familienmitglieder in zwei Generationen gefordert. Diese strenge methodische Einschränkung ist notwendig, da indirekte Angaben bei Leiden mit zeitlich beschränkter Manifestation und oft nur geringer Expressivität – wie sie die Atopien nicht selten darstellen – erfahrungsgemäß zu falsch-negativen

Angaben führen. Die gleichen Auswahlprinzipien werden aus Gründen der methodischen Homogenität auch auf die übrigen Stammbaumtypen angewandt.

Für die Prüfung der Arbeitshypothese werden also aus dem Gesamtmaterial nur die methodisch einwandfrei untersuchten Familien herangezogen.

Auf diese Weise verbleiben 125 Familien, welche den methodischen Erfordernissen entsprechen. Diese teilen sich auf in

39 (31%) Solitärfälle,

11 (9%) Geschwisterfälle,

30 (24%) Fälle mit mindestens einem kranken Eltergeschwister,

45 (36%) Fälle mit einem kranken Elter.

Weiter wird der Berechnung der Erwartungswerte folgende Vereinfachung zugrundegelegt: Da die durchschnittliche Kinderzahl der F_1 - und der P_1 -Generation drei beträgt, erfolgt die Prüfung für ein *Erbmodell mit zwei Generationen zu je drei Personen*.

Aus dem Material der 125 Familien errechneten wir für die Korrelationshypothese Asthma-Rhinitis-Neurodermitis eine Penetranz von 0,36.

Bei dieser Penetranz ergibt sich für Stammtafeln von zwei Generationen und drei Geschwistern pro Generation bei *einfacher* Auslese nach den auf Seiten 66 und 67 aufgeführten Formeln die Wahrscheinlichkeit

$W_S = 0,2894$ für einen Solitärfall,

$W_G = 0,1410$ für einen Geschwisterfall,

$W_U = 0,2096$ für einen Fall mit mindestens einem kranken Eltergeschwister,

$W_R = 0,3600$ für einen Fall mit einem kranken Elter.

Für 125 Familien mit je drei Geschwistern pro Generation wären demnach theoretisch 36,2 Solitärfälle, 17,6 Geschwisterfälle, 26,2 Fälle mit mindestens einem kranken Eltergeschwister und 45 Fälle mit einem kranken Elter zu erwarten. Die beobachteten und theoretischen Häufigkeiten der vier Stammbaumtypen bezogen auf 125 Familien betragen:

	Solitärfälle	Geschwisterfälle	Fälle mit kr. Eltergeschw.	Fälle mit krankem Elter	Total
Beobachtet	39	11	30	45	125
Erwartet	36,2	17,6	26,2	45,0	125

Der statistische Vergleich der beobachteten Häufigkeiten und der errechneten Erwartungswerte ergibt ein $\chi^2 = 3,25$ bei einem FG von 3 ($P > 30\%$), d. h. Erwartung und Beobachtung stimmen statistisch gut überein.

Deutung der statistischen Analyse: Die Hypothese, daß die drei Atopien mit einer Penetranz von 36% dominant vererbt werden, wurde nicht widerlegt, da die Häufigkeiten der vier im Material vorkommenden Stammbaumtypen (S, G, U und R) mit unregelmäßiger Dominanz vereinbar sind.

So ergibt sich für unser Material, daß die Solitärfälle bei dominanter Vererbung einen *integrierenden* Bestandteil des Materials ausmachen.

Andererseits läßt sich mit diesem Verfahren zeigen, daß man bei Geschwister- und Solitärfällen an dominante Vererbung mit fakultativer Manifestation denken muß, wenn dasselbe Merkmal in anderen Familien bei Eltergeschwistern und Eltern vorkommt. Solche Situationen dürfen nicht dazu verleiten, z. B. für Solitär- und Geschwisterfälle Rezessivität, für Eltergeschwisterfälle Unterdominanz und für Fälle mit einem kranken Elter regelmäßige Dominanz anzunehmen. Solche Schlußfolgerungen sind nur gestattet, wenn gleichzeitig klinische und genetische Kriterien eine weitere Unterteilung einer Krankheitsgruppe rechtfertigen, wie das z. B. bei der Epidermolysis hereditaria (s. TOURAINE, 1943), den Heredodegenerationen der Cornea (FRANCESCHETTI, KLEIN, FORNI UND BABEL), dem Keratoma hereditarium (s. FRANCESCHETTI UND SCHNYDER) und der Dystrophia musculorum progressiva (s. BECKER) der Fall ist.

In Würdigung sowohl der statistischen als auch der biologischen Momente halten wir es für wahrscheinlich, daß die Atopien durch ein *pleiotropes, autosomal-dominantes* Gen vererbt werden, das *fakultativ manifestiert*.

Die Umstände, welche zur fakultativen Manifestation eines dominanten Merkmals führen, können im Prinzip methodisch, paratypisch (umwelt-) und genotypisch bedingt sein.

«Methodisch» kommt es zum Phänomen des «Überspringens», wenn sich der Untersucher nicht mit genügender Gründlichkeit nach dem Fehlen oder Vorhandensein des Merkmals erkundigt oder wenn die Angaben von Seiten des Patienten ungenau waren. Die erstgenannte Fehlerquelle dürfte in unserem Material praktisch keine Rolle spielen, da alle Familienmitglieder nach den gleichen

Gesichtspunkten befragt wurden. Trotzdem dürften durch «falsch-negative» Angaben von Familienmitgliedern da und dort die Verhältnisse nicht ganz richtig erfaßt worden sein. Über die Größe dieser Fehlerquelle konnten wir uns retrospektiv ein Bild machen, da 66 Konduktoren nachträglich für eine somatometrische Untersuchung in die Klinik einbestellt wurden. In 2 von 66 Fällen ergab die nochmalige Überprüfung der Anamnese, daß der Patient vor Jahren doch an abortiven rhinitischen Beschwerden gelitten hat. Eine weitere methodische Ursache kann durch den wechselnden Manifestationstermin bzw. das Erfassungsalter bedingt sein. BATSCHELET wird demnächst zur Frage Stellung nehmen, wie bei Prüfung von Erbgangshypothesen diese Faktoren berücksichtigt werden können. Ferner kann der Fall eintreten, daß das genotypisch belastete Elter wegstirbt, bevor es erkrankt. So hat meine Mitarbeiterin E. HEIERLI-FORRER eine Familie mit Keratoma palmo-plantare papulosum bearbeitet, in welcher *vier* Eltern von Merkmalsträgern wahrscheinlich vor Erreichung des Manifestationsalters verstorben sind.

Der Anteil der methodisch bedingten Fälle, die zum Phänomen der «unregelmäßigen Dominanz» führen, dürfte im vorliegenden Material einmal wegen der optimalen Untersuchungsqualität, dann aber auch wegen der methodischen Auslese des statistisch verarbeiteten Materials so klein sein, daß er vernachlässigt werden darf.

Die Hauptursache für das Überspringen von Generationen dürfte bei den Atopien im vorliegenden Material umweltbedingt (paratypisch) sein. Die Manifestation (Realisation), dann aber auch der Grad und die Art (Form) ihrer Ausbildung sind bei den Atopien in hohem Maße von Umweltfaktoren (Paravariabilität) abhängig, wie die Ergebnisse der Zwillingspathologie zeigten.

Warum läßt sich aber die Erbgangsfrage im Falle der Atopien statistisch nicht eindeutig entscheiden? Wurden insuffiziente statistische Methoden angewandt oder sind der Statistik durch die speziellen biologischen Verhältnisse der Atopien Grenzen gesetzt?

In der Humangenetik kennt man eine Reihe erblicher Krankheiten und Merkmale, die sich für eine familienstatistische Analyse nicht oder nur bedingt eignen. Als Beispiel der ersten Art sei der Epicanthus genannt, der meist nur im frühen Kindesalter vorkommt, aber schon im Schulalter verschwunden ist. Darum und wegen der geringen Auffälligkeit des Merkmals eignet sich diese Anomalie nicht für eine familienpathologische Studie. Nur dank zwillingspathologischen Beobachtungen an Kleinkindern war es

überhaupt möglich, die Erbllichkeit des Epicanthus zu beweisen. Ähnlich liegen die Verhältnisse beim atopischen Kindereczem. Für die Erfassung dieser frühkindlichen Hautmanifestation bedarf es grundsätzlich der Befragung der Mutter, was meist nur bei relativ jungen Probandengeschwisterschaften möglich ist. Besser für eine familienpathologische Untersuchung eignen sich das Asthma bronchiale, die Neurodermitis disseminata und die Rhinitis. Doch gerade die letztere kann wegen ihrer oft geringgradigen Ausprägung (Expressivität), dann aber auch wegen der starken Variabilität ihres Manifestationsalters selbst den Geschwistern unbekannt bleiben. Diese Umstände erfordern die *persönliche* Befragung jedes einzelnen Familienmitgliedes, was den Umkreis einer Reihenuntersuchung auf zwei Generationen beschränkt. Zudem beschränkt sich die Erfassung des Kindereczems auf die Probandengeneration. Nun hat aber in unserem Beobachtungsgut gerade diese Generation den Nachteil, erst teilweise manifestiert zu haben. Andererseits ist ein Abstellen auf die praktisch ausmanifestierte Parentalgeneration mit dem methodisch bedingten Verlust des Kindereczems verbunden. Eine statistische Korrektur der Manifestationsverhältnisse in Abhängigkeit vom Erfassungsalter in den F₁-Geschwisterschaften mit den herkömmlichen Methoden ist aber nicht möglich, da die tatsächlichen Manifestationsverhältnisse der *Atopien* nicht bestimmt werden können. Soweit die materialbedingten Schwierigkeiten, welche die Prüfung von Erbgangshypothesen hindern.

Zudem haben die Atopien eine Morbidität von 9–12%. Sowohl bei Rezessivität als auch bei unregelmäßiger Dominanz mit einer Penetranz von 50% führt ein Merkmal mit einer Häufigkeit von 9–12% in der Population praktisch zu analogen Belastungsverhältnissen in zwei Generationen. Die Erbgangsanalyse kann sich deshalb nur auf die Ermittlung der Mendelziffern stützen. Bei Dominanz mit einer Penetranz von 50% ist aber, wie bei Rezessivität, ein Spaltungsverhältnis von einem Kranken : drei Gesunden zu erwarten. Nur die Tatsache, daß die Merkmalshäufigkeit bei mehr als 20jährigen Nachkommen von Elternkopulationen «krank × gesund» signifikant vom theoretisch zu erwartenden 1:1-Verhältnis abweicht, ist auch biologisch beweiskräftig. Die statistische Beweisführung einer Erbgangshypothese muß also grundsätzlich scheitern, solange ein familienpathologisches Material nur zwei Generationen umfaßt und eine Alterskorrektur nur bedingt möglich ist. Erst eine Deszendenzforschung z. B. am vorliegenden Material in zwanzig

Jahren würde die Möglichkeiten einer statistischen Erbgangsanalyse prinzipiell ändern.

Um so gewichtiger sind deshalb kasuistische Einzelbeobachtungen mit atopischen Krankheiten in mehreren Generationen und die erörterten biologischen Überlegungen, welche für dominante, monofaktorielle autosomale Vererbung mit fakultativer Manifestation sprechen.

IV. Körperhabitus und Atopie

A. EINLEITUNG UND BISHERIGE UNTERSUCHUNGEN

Von jeher wurde der Frage nach den Beziehungen zwischen Konstitution und erblicher Disposition (idiotypischer Disposition nach SIEMENS) Interesse entgegengebracht. Allerdings sind Disposition und Konstitution grundsätzlich verschiedene Dinge. Jene bedeutet spezifische Krankheitsbereitschaft, diese die besondere Konstellation charakteristischer Eigenschaften eines Individuums (CURTIUS, 1954). Wenn Konstitution und Disposition einander trotzdem immer wieder gleichgesetzt werden, so dürfte das weitgehend damit zusammenhängen, daß «die größten Autoritäten und die dicksten Bücher ratlos dastehen oder sich sogar widersprechen, wenn sie sagen sollen, worum es sich bei der Konstitution eigentlich handelt» (SIEMENS, 1934).

Der Körperhabitus stellt den auffälligsten und am leichtesten zugänglichen Teil der Konstitution dar. Die Vermutung, daß zwischen Habitus und bestimmten Krankheitsbildern Zusammenhänge bestehen, läßt sich bis in die Anfänge der Medizin zurückverfolgen (vgl. MEYER-STEINEGG UND SUDHOFF). Es war in erster Linie das Verdienst des Pathologen BENEKE, die Habitusforschung aus dem Gebiet intuitiv-empirisch gewonnener Beobachtungen in den Bereich des Exakt-Statistischen hinübergeleitet zu haben. Aber erst die Aufstellung dreier klinisch brauchbarer Habustypen durch KRETSCHMER rückte die Habitusforschung in den dreißiger Jahren in die vorderste Linie der klinischen Forschung. Viele Autoren nehmen heute gesicherte Wechselbeziehungen zwischen Körperhabitus und Krankheitsdisposition an, was in Ausdrücken wie Habitus phthisicus, apoplecticus, arthriticus usw. zum Ausdruck

kommt. So wurde von verschiedener Seite auch immer wieder behauptet, der Allergiker zeige eine Affinität zu gewissen Habustypen.

Bei der Sichtung der einschlägigen Literatur fällt auf, daß sich fast alle Autoren ihre Meinung über den Körperhabitus bei Allergikern intuitiv-visuell bildeten. So ist nach HANHART (1940) und WESTPHAL der leptosome oder asthenische bzw. vorwiegend leptosome Habitus für allergische Krankheiten anfällig, während es nach BORCHARDT der Pykniker ist. v. NEUSSER hält die hypoplastische Konstitution für besonders asthmadisponierend. Nach HAIOS gehören von 164 Asthmatikern die Mehrzahl (65%) zum Typus respiratorius (Typologie nach SIGAUD), der ungefähr dem asthenischen Habitus entspricht. Nach HORNECK hingegen wäre Asthma bei Pyknikern häufiger. DRAPER fand unter seinen Asthmatikern keine körperbaulichen Besonderheiten, und HAAG vertritt die Meinung, «mit dem Kretschmerschen Konstitutionsbegriff sei auf dem Gebiet der allergischen Krankheiten nichts anzufangen». SPIETHOFF erwähnt das Überwiegen der langwüchsigen Typen bei «Ekzematikern mit seit frühester Kindheit rezidivierendem Ekzem». ROST UND MARCHIONINI nehmen auf Grund unveröffentlichter Untersuchungen von MYSLIWIEC UND MARCHIONINI-SOETBEER an, daß bei der Neurodermitis (spätexsudatives Ekzematoïd) der leptosome Typus vorherrscht. Nach BRANDT überwiegen bei den Neurodermitikern ebenfalls die Langwüchsigen, und auch nach BRILL, KOCHS und KORTING sind eindrucksmäßig mehr als die Hälfte aller Neurodermitiker leptosom.

Nur BORELLI UND KRAFT führten bei 90 Fällen mit Neurodermitis disseminata exakte anthropologische Messungen nach dem Indexverfahren von PLATTNER durch. Rund 61% wiesen einen leptosomen oder überwiegend leptosomen, 15,5% einen athletischen Habitus auf. Leider wurde das Material hinsichtlich Alter nicht weiter analysiert, so daß ein Vergleich mit unseren Ergebnissen nicht ohne weiteres möglich ist. Ebenfalls anthropometrisch-statistisch ging CATSCH vor. Er anthropometrierte Fälle mit Heuschnupfen, Rhinitis vasomotorica, Asthma bronchiale, Migräne, Urticaria, Herpes labialis (!), Ekzem (keine Unterteilung!) und rezidivierenden Conjunctivitiden. Wenn auch CATSCH als einziger Untersucher sowohl das Geschlecht als auch die Altersverteilung berücksichtigte, so sind seine Ergebnisse doch nur teilweise verwertbar, da er den Formenkreis der genetisch zusammengehörenden Allergien zu weit

gezogen hat. Von seinen Resultaten ist bedeutsam, daß weder Heuschnupfen noch Asthma bronchiale eine Habitusaffinität haben.

Bei kritischer Sichtung des einschlägigen Schrifttums erinnert man sich des folgenden Satzes von SIEMENS (1934): «Konstitution gehört zu jenen Begriffen, die der Laie prächtig versteht und mit denen er herumhantiert wie mit Messer und Gabel.»

B. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Problemstellung

Im folgenden soll der Habitus a) bei Atopikern verschiedener Altersgruppen und b) bei Atopie-Konduktoren, d. h. atopisch belasteten Individuen, die klinisch gesund sind, anthropometrisch bestimmt werden.

Alsdann sollen die Häufigkeiten der Habustypen von gleichaltrigen Atopiekranken und Atopiekonduktoren miteinander verglichen werden. Untersucht wird also der Körperhabitus bei zwei Gruppen, die sich in bezug auf den *Genotypus Atopie* gleich verhalten, von denen die eine phänotypisch gesund, die andere aber krank ist.

2. Methodik der Habitusdiagnostik

Nur durch Verwendung mehrerer Habitusindices ist es möglich, die Kretschmerschen Habustypen diagnostisch voll zu erfassen, da Überschneidungen zwischen den drei Typen in dieser oder jener Richtung vorkommen. Um den Ausbau einer mehrdimensionalen Indexdiagnostik haben sich vor allem KÜHNEL und PLATTNER (1934, 1938) verdient gemacht. In Anlehnung an den letzteren wurden die folgenden Körpermaße nach den anthropometrischen Vorschriften (MARTIN, 1925, 1959) mit dem Stangenmaßanthropometer, großem Tasterzirkel und Bandmaß bestimmt:

1. Körpergröße (Martin Nr. 1),
2. Höhe des oberen Brustbeinrandes über dem Boden (Martin Nr. 4),
3. Höhe des oberen Symphysenrandes über dem Boden (Martin Nr. 6),
4. Brustumfang bei ruhigem Atmen (Martin Nr. 62, 1),
5. Schulterbreite (Martin Nr. 35),
6. Brustbreite (Martin Nr. 36),
7. Brusttiefe (Martin Nr. 37),
8. Beckenbreite (Martin Nr. 40),
9. Länge der vorderen Rumpfwand (Martin Nr. 27a).

Für die Anthropologie stellt jedes einzelne dieser Maße eine konstitutions-charakteristische Skeletteigenschaft dar. Der Körperhabitus wird durch das Gesamt derselben in ihrer Längen-, Breiten- und Tiefendimension bestimmt.

Aus den absoluten Körpermaßen lassen sich die sechs folgenden Indices (sog. Rheinauer Indexkombination) berechnen:

1. *Pignet-Plattner-Index:*

$$\text{Körpergröße} - (\text{Brustumfang} + \text{Brusttiefe} + \text{Rumpflänge})$$
2. *Brustumfang-Symphysenhöhen-Index:*

$$\frac{\text{Brustumfang} \times 100}{\text{Symphysenhöhe}}$$
3. *Schulter-Beckendifferenz-Index:*

$$\frac{(\text{Schulterbreite} - \text{Beckenbreite})^2}{\text{Brusttiefe}}$$
4. *Schulter-Brustbreite-Symphysenhöhen-Index:*

$$\frac{\text{Schulterbreite} \times \text{Brustbreite}}{\text{Symphysenhöhe}}$$
5. *Schulter-Beckenbreiten-Index:*

$$\frac{\text{Beckenbreite} \times 100}{\text{Schulterbreite}}$$
6. *Brustumfang-Schulterbreiten-Index:*

$$\frac{\text{Schulterbreite} \times 100}{\text{Brustumfang}}$$

PLATTNER hat für die sechs Indices eine Klassifikations- und Bewertungstafel geschaffen, aus welcher man für jeden einzelnen Index ersehen kann, ob er im leptosomen, myosomen oder pyknosomen Bereich liegt. Mit diesen Elementen ist es möglich, mit Ausnahme der dysplastischen für jedes Individuum den Körperbau zu bestimmen. Mit PLATTNER unterscheiden wir:

1. Reine Habitusformen: *Kalotypen*
2. Vorwiegend ausgeprägte Habitusformen: *Agathotypen*
3. Mischformen: *Mixotypen*
4. *Atypische* Formen

Es ergeben sich demnach 11 Habitus Typen, nämlich: die Kalotypen «leptosom», «myosom» (= athletisch) und «pyknosom»;

die Agathotypen «vorwiegend leptosom», «vorwiegend myosom» und «vorwiegend pyknosom»;
 die Mixotypen «lepto-myosom», «lepto-pyknosom», «myo-leptosom» und «myo-pyknosom»
 sowie die Gruppe der «atypischen Formen».

Für Einzelheiten der Klassifizierung sei auf die Originalarbeiten von PLATTNER (1934, 1938) verwiesen. Die Plattnersche Indexmethode wird von der Konstitutionsforschung allgemein anerkannt.

3. Größe und Altersverteilung des Materials

Im ganzen wurde der Habitus bei 205 Atopikern und 51 Konduktoren anthropometrisch mit dem Verfahren nach PLATTNER bestimmt. Das Beobachtungsgut zeigt folgende Geschlechts- und Altersverteilung:

Untersuchungsalter	Atopiker			Konduktoren		
	Männer	Frauen	Total	Männer	Frauen	Total
21–30 Jahre	37	44	81			
31–40 Jahre	30	30	60			
41–50 Jahre	15	28	43	9	13	22
51–60 Jahre	12	9	21	14	15	29
Total Fälle	94	111	205	23	28	51

Bei den Atopikern der Altersklassen 41–60 Jahre handelt es sich fast ausschließlich um Sekundärfälle aus den 361 aufgearbeiteten Atopiefamilien, die im Moment der Untersuchung klinische Symptome aufwiesen. Die Rubrik «Atopiker» umfaßt *keine* residuellen Atopiker, d. h. Menschen, die z. B. in der Kindheit an Asthma gelitten haben, aber seit vielen Jahren symptomfrei sind. Die Atopieprobanden der Altersklassen 21–40 Jahre entstammen etwa zu gleichen Teilen dem familienpathologischen Material und der Allergiestation der Dermatologischen Klinik. Die Gruppe der Konduktoren enthält ausschließlich Eltern von Probanden, die bis zum Untersuchungsalter keine atopischen Beschwerden hatten.

Tabelle 14

Habitusklassifikation der Atopiker nach Altersgruppen

Habitusklassifikation	Leptosomer Formenkreis				Myosomer Formenkreis				Pyknomer Formenkreis				Atyp. Formen	Total	
	Leptosomer Kalotypen	Leptosomer Agathotypen	Leptosomer Myosomer	Leptosomer Leptosomer	Myosomer Kalotypen	Myosomer Agathotypen	Myo-Leptosomer	Myo-Pyknomer	Pyknomer Kalotypen	Pyknomer Agathotypen	Pykno-Leptosomer	Pykno-Myosomer			
Männliche Atopiker															
21-30 Jahre	2 (5%)	4 (11%)	6 (16%)	—	13 (36%)	—	5 (14%)	2 (5%)	—	2 (5%)	—	—	2 (5%)	1 (3%)	37
31-40 Jahre	—	3 (10%)	4 (14%)	—	2 (7%)	3 (10%)	7 (23%)	1 (3%)	5 (17%)	1 (3%)	—	—	1 (3%)	3 (10%)	30
41-50 Jahre	—	—	—	—	4	1	1	—	8	—	—	—	1	—	15
51-60 Jahre	—	—	—	—	3	—	—	—	—	—	—	—	3	1	12

Weibliche Atopiker											
21-30 Jahre	7 (16%)	8 (18%)	9 (20%)	—	8 (18%)	4 (9%)	3 (7%)	—	—	—	44
31-40 Jahre	10 (34%)	3 (10%)	3 (10%)	—	2 (7%)	2 (7%)	1 (3%)	—	4 (13%)	1 (3%)	30
41-50 Jahre	5	—	—	—	2	—	—	1	11	1	28
51-60 Jahre	1	—	—	1	—	1	—	—	5	1	9
Atopiker (beider Geschlechter)											
21-30 Jahre	9 (11%)	12 (15%)	15 (18%)	—	21 (25%)	4 (5%)	8 (10%)	2 (3%)	—	2 (3%)	81
31-40 Jahre	10 (17%)	6 (10%)	7 (12%)	—	4 (7%)	5 (8%)	8 (13%)	1 (2%)	9 (15%)	2 (3%)	60
41-50 Jahre	5 (12%)	—	—	—	6 (14%)	1 (2%)	1 (2%)	1 (2%)	19 (46%)	1 (2%)	43
51-60 Jahre	1	—	—	1	3	1	—	—	10	1	21

Die Konduktoren haben mindestens ein krankes Geschwister oder ein atopisch krankes Elter bzw. Eltergeschwister. Gesunde Eltern von Probanden, die aus phänotypisch doppeltbelasteten Familien stammen und die mit einer Wahrscheinlichkeit < 1 Konduktoren sind, wurden nicht herangezogen. Bei den anthropometrierten Konduktoren handelt es sich also durchwegs um gesunde Eltern von Atopikern, die phänotypisch einseitig belastet sind.

4. *Die Habitusverhältnisse der Atopiker und Atopie-Konduktoren*

In Tabelle 14 sind die Ergebnisse der Körperbaudiagnostik von 205 Atopikern für das männliche und weibliche Geschlecht getrennt und für beide Geschlechter zusammen aufgeführt. 89 Fälle haben Asthma, 72 Fälle Neurodermitis und 137 rhinitische Beschwerden. Das Beobachtungsgut wurde in die Altersgruppen 21–30, 31–40, 41–50 und 51–60 Jahre unterteilt.

In Abb. 7 sind die Habitusverhältnisse graphisch dargestellt, wobei nur Altersgruppen berücksichtigt wurden, die mindestens dreißig Personen umfassen.

Nur in den Altersgruppen der 21–30- und 31–40jährigen Atopiker erlaubt die Größe des Materials eine getrennte Analyse der Habitusverhältnisse bei Männern und Frauen. Sie zeigen nur eine zufallsbedingte Abweichung der Habustypen, obwohl in der Altersgruppe der 21–30jährigen Männer der Anteil der Myosomen prozentual höher (55%) ist als bei den gleichaltrigen Frauen (34%). In dieser Altersgruppe entfallen bei Analyse beider Geschlechter 44% auf Leptosomen, 43% auf Myosomen und nur 8% auf Pyknosomen. Der Anteil der atypischen Formen beträgt 5%. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den 31–40jährigen Atopikern, wenn auch der Anteil der Pyknosomen vor allem auf Kosten der Myosomen bereits auf 21% ansteigt. In dieser Altersgruppe machen die Leptosomen unter den Männern nur 24% aus, unter den Frauen aber 54%, während die entsprechenden Prozentzahlen für Myosomen 43 bzw. 17% betragen. Da die Gruppen der 41–50- und 51–60jährigen Atopiker relativ klein sind, lassen sich die Habitusverhältnisse nur noch für Männer und Frauen zusammen betrachten. Bei den 41–50jährigen beträgt der Anteil der Leptosomen 12% und, wenn die mehr als 50jährigen noch dazugezählt werden, bleibt ihr Anteil mit 11% konstant. Die Myosomen machen in diesen Altersklassen

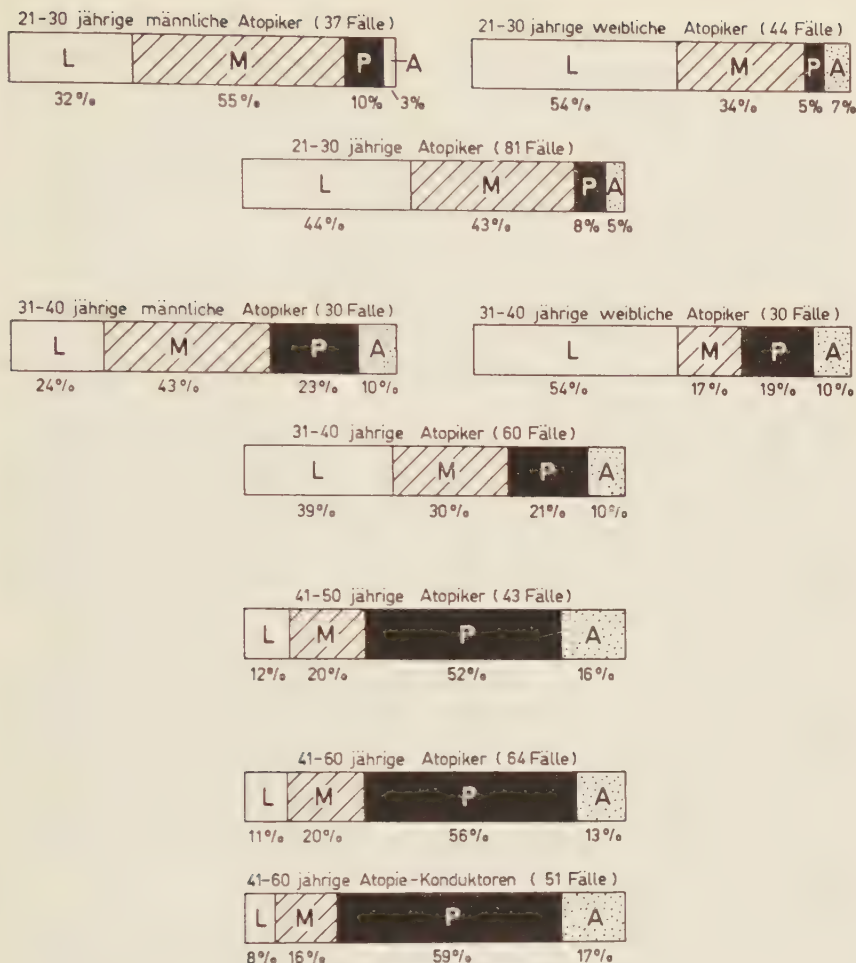


Abb. 7 Die Habitus Typen bei Atopikern und Atopie-Konduktoren in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht

L = Leptosome, M = Myosome, P = Pykniker, A = «Atypische»

20% aus, während die Pyknosomen auf 52 bzw. 56% ansteigen. Die Habitusverhältnisse der verschiedenen Altersklassen weichen statistisch signifikant voneinander ab ($\chi^2 = 54,4$; FG = 6, $P < 0,001$). Das Material wurde ferner in der Weise analysiert, daß in allen Altersklassen

- nur die Kalo- und Agathotypen und
- nur die Kalotypen berücksichtigt wurden.

Auch bei ausschließlicher Betrachtung der vorwiegenden und der reinen Habitus Typen fällt in den Altersklassen von 21–40 Jahren mehr als die Hälfte aller Kranken auf Leptosome und Myosome, während jenseits des 40. Altersjahres in erster Linie die Leptosomen und in zweiter Linie auch die Myosomen zugunsten der Pykniker abnehmen. Die Atopiker zeigen somit eine starke Habitusvariabilität in Abhängigkeit vom Alter.

Im Zusammenhang mit den Erblichkeitsverhältnissen der Atopiker interessiert ferner, ob die Konduktoren, d. h. die phänotypisch gesunden Atopiker, habitusmäßig von den manifest kranken Atopikern abweichen oder ob beide Gruppen dieselben Habitusverhältnisse aufweisen.

Die Gruppe der Konduktoren umfaßt aus methodischen Gründen Menschen vorgerückten Alters. Sechs Konduktoren sind weniger als 40 Jahre alt, die übrigen 51 Konduktoren entfallen auf die Altersklassen 41–60 Jahre. Nur in 6 Fällen wurden Geschwister oder Kinder von Konduktoren ebenfalls anthropometriert. Die Habitusverhältnisse der letzteren sind in Tabelle 15 aufgeführt.

Die Gruppe der 41–50jährigen Konduktoren umfaßt 22 Personen und diejenigen der 51–60jährigen 29 Fälle. Wegen der kleinen Anzahl wird das Beobachtungsgut zur Gruppe der 41–60jährigen Konduktoren zusammengefaßt. Von diesen sind 8% leptosom, 24% myosom, 59% pyknosom und 17% atypisch (vgl. auch Abb. 7).

Die Habitusverhältnisse der 51 Atopiekonduktoren und der 64 gleichaltrigen, d. h. 41–60jährigen, manifest kranken Atopiker sind die folgenden:

	Leptosom	Myosom	Pyknosom	Atypisch	Total Fälle
Atopiker	7	13	36	8	64
Atopie-Konduktoren	4	8	30	9	51

Werden die Häufigkeit der Habitus Typen beider Gruppen statistisch miteinander verglichen, so ergibt sich ein

$$\chi^2 = 1,1 \text{ bei einem FG} = 3 \text{ (P} > 70\%),$$

d. h. gleichaltrige Atopiker und Konduktoren zeigen statistisch keine abweichenden Habitusverhältnisse.

Ferner weicht die Häufigkeit der Kalotypen, Agathotypen, Mixotypen und der atypischen Formen bei Atopikern und Atopiekonduktoren nur zufällig voneinander ab ($\chi^2 = 6,5$; FG = 3, P > 5%).

Tabelle 15

Habitusklassifikation der Konduktoren nach Altersgruppen

Habitusklassifikation	Leptosomer Formenkreis		Myosomer Formenkreis				Pyknosomer Formenkreis			Atyp. Formen	Total
	Leptosome Kalotypen	Leptosome Agathotypen	Myosome Kalotypen	Myosome Agathotypen	Myo-Leptosome	Myo-Pyknosome	Pyknosome Kalotypen	Pyknosome Agathotypen	Pykno-Myosome		
Altersgruppen	Männliche Atopie-Konduktoren										
41-50	1	1	—	1	1	1	2	—	1	1	9
51-60	—	—	1	—	1	1	7	2	1	1	14
Total Fälle	1	1	1	1	2	2	9	2	2	2	23
	Weibliche Atopie-Konduktoren										
41-50	—	1	1	—	1	—	7	2	—	1	13
51-60	—	1	—	—	—	—	6	2	—	6	15
Total Fälle	—	2	1	—	1	—	13	4	—	7	28
	Konduktoren (beide Geschlechter)										
41-50	1	2	1	1	2	1	9	2	1	2	22
51-60	—	1	1	—	1	1	13	4	1	7	29
Total Fälle	1	3	2	1	3	2	22	6	2	9	51

Auch bei ausschließlicher Betrachtung der Kalotypen sowie der Kalo- und Agathotypen überwiegen bei den Atopiekonduktoren und den gleichaltrigen Atopikern die Pyknosomen (vgl. Tabelle 14).

Die Ergebnisse der anthropometrischen Untersuchungen lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Atopiker beider Geschlechter im Alter von 21-40 Jahren

gehören habitusmäßig vorwiegend zum leptosomen und myosomen (athletischen) Formenkreis.

2. Atopiker im Alter von 41–60 Jahren sind in mehr als der Hälfte aller Fälle pyknisch. Häufigkeitsmäßig folgen an zweiter Stelle auch bei dieser Altersgruppe die Myosomen. Die Leptosomen kommen erst an dritter Stelle.

3. Atopiekonduktoren zeigen die gleichen Habitusverhältnisse wie gleichaltrige Atopiker und sind in mehr als der Hälfte pyknisch.

Die Atopiker weisen somit eine starke Habitusvariabilität in Abhängigkeit vom Alter auf. Wie in einer gemeinsamen Arbeit zusammen mit STORCK UND FILUS gezeigt werden soll, verhalten sich Neurodermitiker, Asthmatiker und Rhinitiker habitusmäßig gleich. Ähnlich liegen die Verhältnisse beim Diabetes mellitus, gehören doch die jugendlichen Diabetiker vorwiegend zum leptosomen Formenkreis, während die Altersdiabetiker meist pyknisch sind (LABHART). Jedenfalls ergeben sich mit der Plattnerschen Methode keine Anhaltspunkte dafür, daß die Atopiker aller Altersklassen eine spezielle Affinität zum leptosomen Formenkreis aufweisen. Im vorliegenden Material deutet ferner nichts darauf hin, daß zwischen Atopie und Habitus kausalgenetische Beziehungen bestehen.

V. Die biologische Bedeutung der Ergebnisse

Abschließend soll zu denjenigen Problemen Stellung genommen werden, die durch die vorliegende Untersuchung eine gewisse Klärung erfahren haben und die für die Grundlagenforschung von allgemeiner Bedeutung sind. Es sind dies die folgenden Fragen:

1. Welche Krankheiten gehören zum Formenkreis der Atopien?
2. Spielt der Erblichkeitsfaktor nur bei den familiären oder auch bei den nichtfamiliären Atopiefällen eine Rolle?
3. Wie sind die Erblichkeitsverhältnisse der Atopiker, die mit positiven und derjenigen, die mit negativen Sofortreaktionen einhergehen?
4. Wie fallen die Hautteste vom Soforttypus bei familiären Atopiefällen aus?
5. Ist der Begriff Atopie gleichbedeutend mit hereditär prädisponierter Allergie? Wenn nein, welches ist die Definition der Atopie?

6. Sind die Atopiker anfälliger als die übrigen Menschen für nicht-atopische allergische Krankheiten, wie Kontaktekzeme, Medikamenten-Idiosynkrasien und Urticaria?
7. Zeigen die Atopien eine Geschlechtsdisposition? Wenn ja, welche Bedeutung muß ihr beigemessen werden?
8. Zeigt der Atopiker eine spezielle Affinität zu einem der Kretschmerschen Habitustypen?
9. Welche Bedeutung kommt dem Genotypus bei den Atopien zu?

Auf Grund der vorliegenden genetisch-allergologischen Studie müssen die neun Fragen wie folgt beantwortet werden:

ad 1: Sicher gehören zum Formenkreis der Atopien: Asthma bronchiale, sämtliche inhalations- und nahrungsmittelbedingten Rhinitiden, ferner die Rhinitis vasomotorica, das «konstitutionelle» Kindereczem und die Neurodermitis disseminata (Prurigo Besnier, atopic dermatitis).

ad 2: Sowohl die familiären als auch die nichtfamiliären (solitären, sporadischen) Atopiefälle sind erblich. Die Häufigkeit der nichtfamiliären Fälle (sogenannte relative Solitärfälle) ist abhängig von a) der Größe der Geschwisterschaften, b) der Anzahl der untersuchten Generationen, c) der Penetranz, d. h. der Erkrankungs-wahrscheinlichkeit genotypisch belasteter Individuen.

ad 3: Atopiker mit positiven und negativen Sofortreaktionen zeigen die gleichen Erblichkeitsverhältnisse.

ad 4: Wenn in einer Familie mehrere Atopiefälle vorkommen, so können

- a) alle Kranken Reagine bilden,
- b) alle Kranken negative Hautteste vom Soforttypus aufweisen,
- c) ein Teil der Kranken nachweisbar Reagine bilden, der andere Teil negative Hautteste aufweisen.

Die Reaginbildung stellt somit eine fakultative Erscheinung der Atopien dar.

ad 5: Die Cocasche Definition der Atopie erfaßt ein *ätiologisches Teilprinzip* der atopischen Krankheiten. Der übergeordnete Atopiebegriff ist kein ätiologischer, sondern ein *symptomatologisch-genetischer Begriff*. Atopie bedeutet hereditäre, spezifische

Krankheitsbereitschaft für Asthma bronchiale, Rhinitis vasomotora, Kindereczem und Neurodermitis.

ad 6: Die Atopiker sind weder anfälliger für Urticaria noch für Kontaktekzeme und Medikamenten-Idiosynkrasien als Menschen, die keine atopischen Krankheiten aufweisen.

ad 7: Asthma bronchialis und konstitutionelles Kindereczem bevorzugen das männliche Geschlecht im Verhältnis 2:1, während die Neurodermitis disseminata beim weiblichen Geschlecht doppelt so häufig vorkommt wie beim männlichen Geschlecht. Von den Atopien zeigt nur die Rhinitis keine Geschlechtsdisposition. Das Geschlecht scheint die spezifische endogene Krankheitsbereitschaft der genannten Atopieformen zu erhöhen.

ad 8: Atopiker beider Geschlechter im Alter von 21–40 Jahren gehören habitusmäßig überwiegend zum leptosomen und myosomen (athletischen) Formenkreis. Atopiker im Alter von 41–60 Jahren hingegen sind in mehr als der Hälfte aller Fälle pyknisch. An zweiter Stelle folgen die myosomen Typen, und erst an dritter Stelle kommen die Leptosomen. Atopiekonduktoren, d. h. gesunde Menschen, welche die Erbanlage besitzen und an kranke Kinder weitergeben, ohne selber zu erkranken, zeigen die gleichen Habitusverhältnisse wie gleichaltrige kranke Atopiker. Die Atopiker weisen somit eine starke Habitusvariabilität in Abhängigkeit vom Alter auf.

ad 9: Der Genotypus bedingt die spezifische Krankheitsbereitschaft. Sowohl klinisch als auch genetisch gehören die Atopien zu den erblichen Dispositionskrankheiten. Die starke intrafamiliäre Konstanz der Organreaktion deutet darauf hin, daß der Genotypus die Art der Atopie weitgehend bestimmt.

Die Atopien sind geradezu ein Schulbeispiel dafür, daß der Genotypus nicht nur bei den Erbkrankheiten im engeren Sinne, sondern auch bei den erblichen Dispositionskrankheiten das übergeordnete pathogenetische Prinzip darstellt. Die Bedeutung des Genotypus wird aber gerade bei diesen Krankheiten noch allzu oft verkannt, da man unter Erblichkeit ein endogenes ätiologisches Prinzip versteht. Dies trifft für die Erbkrankheiten zu. Bei den erblichen Dispositionskrankheiten aber kommt es erst durch das Zusammenspiel von Erbwelt und Umwelt zur genotypisch determinierten Krankheitsreaktion. Die Erfassung eines nichterblichen exogenen ätiologischen Prinzipes schließt – wie gerade der Heuschnupfen zeigt – keineswegs aus, daß eine Krankheit erblich ist.

VI. Zusammenfassung

A. DIE HÄUFIGKEITSVERHÄLTNISSE DER ATOPIEN

1. Auf Grund einer populationsstatistischen Erhebung dürfte die Häufigkeit der atopischen Krankheiten in der Stadt Zürich zwischen den folgenden maximalen und minimalen Werten liegen:

Asthma bronchiale: 1,8 – 4,1%

Rhinitis atopica: 4,0 – 8,6%

Neurodermitis disseminata: 0,1 – 0,5%

Die Morbidität der Atopien (inkl. Kindereczem) wird auf 9–12% geschätzt.

2. Mehr als 98% aller Atopiker leiden an Asthma oder Rhinitis, während nur 3,2% neurodermitische Symptome aufweisen. 35% der Atopiker leiden an Asthma bronchiale, während 75% eine Rhinitis haben.

3. Asthma, Rhinitis und Neurodermitis sind miteinander statistisch positiv korreliert.

B. ZWILLINGSPATHOLOGIE DER ATOPIEN

1. Das eigene Material umfaßt 35 auslesefreie Zwillinge (12 eineiige [EZ] Zwillinge und 23 zweieiige [ZZ] Zwillinge). Von den EZ sind 6 Paare konkordant und 6 Paare diskordant. Von den ZZ ist ein Pärchenzwilling konkordant, während 22 Paare diskordant sind. Diese Ergebnisse decken sich mit den auslesefreien Zwillingsserien von SPAICH UND OSTERTAG bzw. HARVALD UND HAUGE.

2. Von den konkordanten EZ haben 2 Paare positive Sofortreaktionen auf Inhalationsallergene. 2 Paare sind testnegativ.

C. FAMILIENPATHOLOGIE DER ATOPIEN

Die familienpathologische Analyse basiert auf 361 genealogisch bearbeiteten Atopikerfamilien.

1. Asthma bronchiale, Rhinitis allergica und vasomotorica (= Rhinitis atopica), konstitutionelles Kindereczem und Neurodermitis disseminata bilden den klinisch-symptomatologischen und genetischen Formenkreis der Atopien.

2. Die Medikamenten-Idiosynkrasien und Kontaktekzeme gehören genetisch nicht zum Formenkreis der Atopien.
3. Der überwiegende Teil der Urticariafälle gehört genetisch ebenfalls nicht zum Formenkreis der Atopien.
4. Medikamenten-Idiosynkrasien, Kontaktekzeme und Urticaria kommen bei Atopikern gleich häufig vor wie bei Gesunden.
5. Die Atopien Asthma bronchiale, Rhinitis atopica, Neurodermitis und Kindereczem sind miteinander statistisch positiv korreliert.
6. Zwischen Atopien einerseits und Kontakteczem, Urticaria und Medikamenten-Idiosynkrasien andererseits bestehen keine positiven Korrelationen.
7. Geschlechtsdisposition:
 - a) Asthma bronchiale und konstitutionelles Kindereczem kommen beim männlichen Geschlecht doppelt so häufig vor wie beim weiblichen Geschlecht.
 - b) Die Neurodermitis disseminata bevorzugt das weibliche Geschlecht im Verhältnis 2:1
 - c) Die verschiedenen Formen der atopischen Rhinitis verteilen sich auf beide Geschlechter gleich häufig.
8. Zwischen atopischer Erstmanifestation und familiärer Belastung besteht keine genetische Beziehung.
9. Phänotypische Belastungsverhältnisse:
 - a) Neurodermitiker und Respirationsatopiker sind gleich häufig mit Respirationsatopien belastet.
 - b) Bei Asthmatikern und Rhinitikern kommen neurodermitische Sekundärfälle signifikant seltener vor als bei Neurodermitikern.
 - c) Atopiker mit positiven und negativen Sofortreaktionen auf Schweballergene zeigen die gleichen phänotypischen Belastungsverhältnisse.
10. In Atopiefamilien lassen sich entweder bei allen Kranken Reagine nachweisen, oder nur ein Teil der Kranken geht mit positiven Kutanreaktionen vom Soforttypus einher, oder in ein und derselben Familie sind alle Atopiker hauttestnegativ.
11. Erbgang:
 - a) Statistisch wird gezeigt, daß sowohl die familiären als auch die nichtfamiliären Atopiefälle erblich sind.
 - b) Die Atopien werden wahrscheinlich durch ein autosomal-dominantes Gen vererbt, das fakultativ manifestiert.

D. KÖRPERHABITUS UND ATOPIE

1. Neurodermitiker, Rhinitiker und Asthmatiker zeigen die gleichen Habitusverhältnisse.
2. Atopiker im Alter von 21–40 Jahren sind vorwiegend leptosom und myosom (athletisch).
3. Atopiker im Alter von 41–60 Jahren gehören habitusmäßig vorwiegend zum pyknischen Formenkreis.
4. Atopiekonduktoren, d. h. genotypisch belastete, aber phänotypisch gesunde Individuen, haben die gleichen Habitusverhältnisse wie gleichaltrige Atopiekranken.

SUMMARY

The present study of atopic diseases includes a population survey, a serie of unselected twins and a study of 361 families. The frequency of atopic diseases has been estimated by means of a population survey in the city of Zurich. The following values indicating the lower and upper limits of the frequencies were obtained: bronchial asthma 1.8–4.1%, atopic rhinitis 4.0–8.6%, atopic dermatitis (excluding infantile phase) 0.1–0.5%. The estimate of the total morbidity, caused by atopic diseases (including infantile phase of atopic dermatitis) is 9–12%. More than 98% of the patients had asthma or rhinitis, whereas, only 3.2% presented signs of atopic dermatitis (childhood, adolescent and adult phase). 35% of the patients had bronchial asthma, 75% had rhinitis. A positive correlation was demonstrated between bronchial asthma, rhinitis, and the different types of atopic dermatitis.

The author's material of unselected twins included 12 pairs of monozygous twins, 6 of whom were concordant. 22 of the 23 pairs of dizygous twins were found to be discordant.

From the material of 361 families it was concluded that bronchial asthma, atopic rhinitis, and the different types of atopic dermatitis are genetically closely connected. Drug idiosyncrasy, contact eczema, and the major part of cases of urticaria, bare no genetic relation to the atopy group, because these diseases are no more frequent in patients with atopic manifestations than in normals.

The sex ratio of patients with bronchial asthma and infantile type of atopic dermatitis was 2:1 (males : females). In atopic

dermatitis of children and adults this ratio was inverted, whereas, atopic rhinitis is equally frequent in the two sexes.

No genetic relationship was apparent between the type of the first atopic manifestation in the probands and the type prevailing in the family. The frequency of respiratory atopies in the families seems to be independent of the type of atopy in the proband. On the other hand, atopic dermatitis of childhood is found less often in the families of patients with a respiratory atopy than in those of probands with atopic dermatitis. The clinical types of the secondary cases were independent of whether the probands presented a positive or a negative immediate reaction to inhalant allergens. Either, it was possible to demonstrate specific antibodies in all affected members within the same family, with immediate type skin reactions, or, only a part of, or none of the affected members showed immediate type skin reactions.

The findings in the family material strongly support the hypothesis of a single, autosomal, dominant gene with reduced penetrance. It was concluded that sporadic cases of atopy are genetically determined.

A study of body type revealed no differences between patients with different manifestations of atopy. In the age group 21–40 years most of the patients were leptosomic or athletic. In the age group 41–60 years the pyknic type predominated. Subclinical gene carriers show the same body type as persons of the same age with atopic symptoms.

RÉSUMÉ

Cette étude des maladies atopiques se base sur une enquête faite parmi la population de Zurich et comprend un nombre de jumeaux non sélectionnés ainsi que 361 familles avec au moins un malade atopique. D'après cette enquête, la morbidité doit être entre 1,8–4,0% pour l'asthme bronchique, entre 4–8,6% pour la rhinite atopique, entre 0,1–0,5% pour la névrodermite disséminée à forme eczémato-lichénienne.

Le total de la morbidité des maladies atopiques (eczéma infantile y compris) est estimé à environ 9–12%. Plus de 98% des malades souffrent d'asthme ou de rhinite, tandis que 3,2% seulement montrent des signes de névrodermite. 35% des malades souffrent d'asthme bronchique et 75% de rhinite. L'existence d'une corrélà-

tion significative entre l'asthme bronchique, la rhinite, la névrodermite et l'eczéma du nourrisson a été démontrée.

Le matériel d'études de l'auteur comprend 12 paires de jumeaux monozygotes, dont 6 concordants, et 23 paires de jumeaux bivitellins, dont 22 discordants.

Des 361 familles examinées, il a pu être conclu que l'asthme bronchique, la rhinite atopique, l'eczéma du nourrisson et la névrodermite disséminée sont intimement apparentés du point de vue génétique.

Par contre, l'allergie médicamenteuse, l'eczéma de contact et la majeure partie des cas d'urticaire n'entrent génétiquement pas dans le cadre des atopies, vu que les affections allergiques susmentionnées ne se trouvent pas plus fréquemment chez les malades présentant des manifestations atopiques que chez le reste de la population.

La répartition d'après le sexe est de 2 (sexe mâle) à 1 (sexe féminin) pour l'asthme bronchique et l'eczéma infantile, tandis que ce taux est inverse dans les névrodermites. Dans les cas de rhinite atopique, la répartition des sexes est égale.

Les cas solitaires et les cas familiaux ne montrent pas de différence quant à la première manifestation atopique.

D'une part on trouve aussi souvent des atopies respiratoires dans les familles de sujets névrodermitiques que dans les familles de sujets souffrant d'asthme ou de rhume des foins. Par contre, la névrodermite se trouve moins souvent dans ces dernières familles.

L'apparition d'atopie familiale et d'atopie solitaire est égale quant à leur fréquence chez les atopiques montrant des réactions immédiates positives ou négatives aux allergènes d'inhalation.

La démonstration de réagines a été possible soit chez tous les malades atopiques de la même famille, soit chez quelques-uns seulement ou bien même chez aucun.

Ces résultats obtenus au cours de l'étude de 361 familles étayent l'hypothèse de l'existence d'un gène autosomal dominant pléiotrope de pénétrance réduite. La conclusion s'impose que les cas sporadiques d'atopie sont, eux aussi, déterminés génétiquement.

Les divers groupes d'atopie ne montrent pas de différence quant à la constitution des malades. Parmi les atopiques de 21 à 40 ans, le type leptosome et athlétique domine, tandis que l'on trouve surtout une constitution pyknique parmi les malades de 40 à 60 ans. Les porteurs latents du gène atopique ont la même constitution que les personnes de l'âge correspondant avec symptômes manifestes d'atopie.

VII. Stammbaumdokumentation

Zeichen und Abkürzungen

	männlich, nicht atopisch
	weiblich, nicht atopisch
	männlich, atopisch
	weiblich, atopisch
	Geschlecht nicht bestimmbar
	Primärfall
	untersuchte Person
	nicht untersuchte Person
	eineiige Zwillinge
	zweieiige Zwillinge

A Asthma bronchiale

Ra Rhinitis allergica

Rv Rhinitis vasomotorica

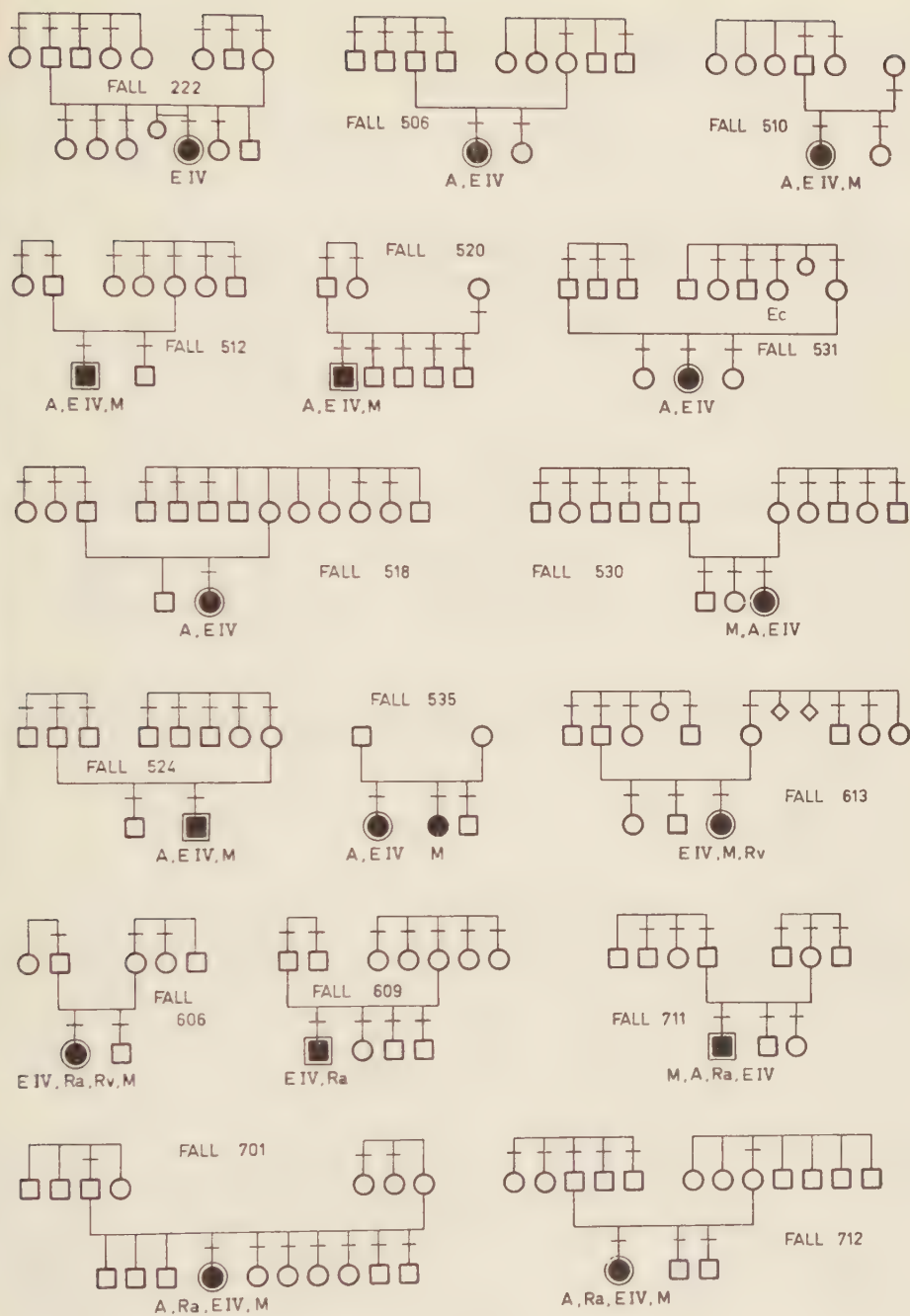
EIV konstitutionelle Neurodermitis

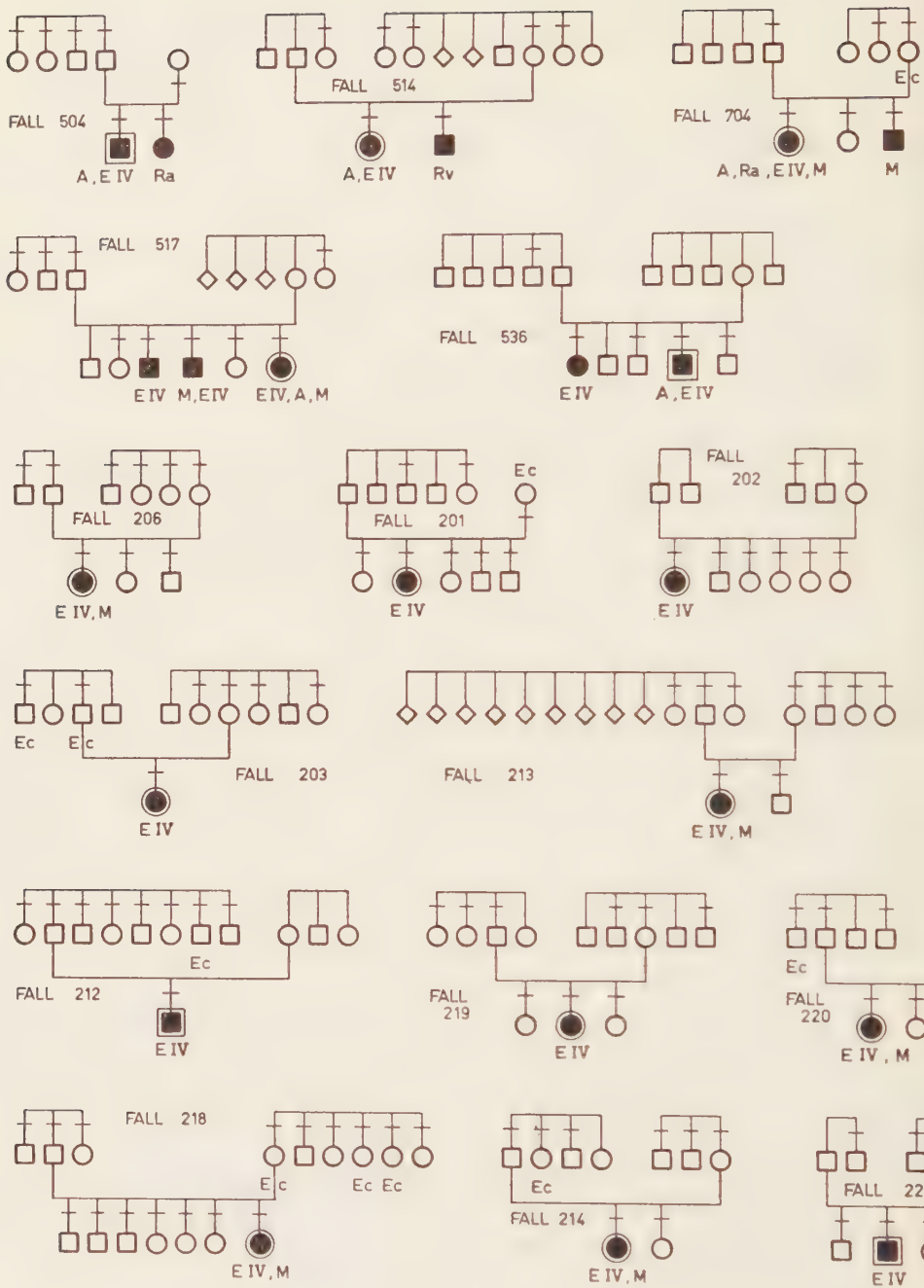
M konstitutionelles Kindereczem (Milchschorf)

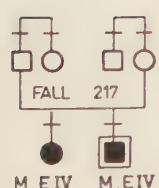
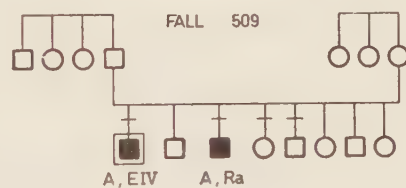
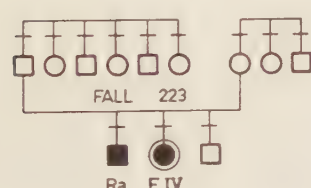
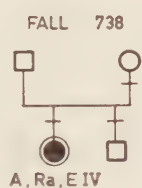
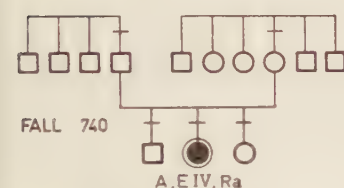
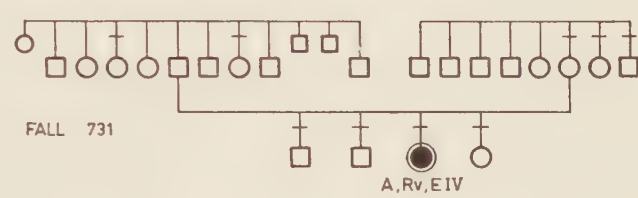
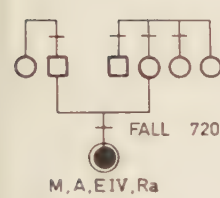
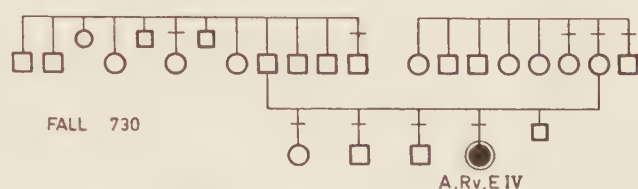
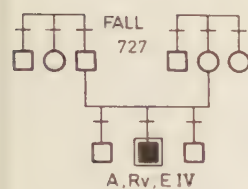
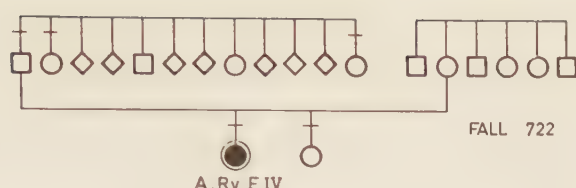
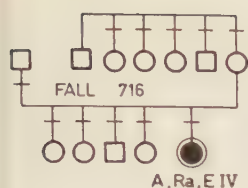
Ec Ekzema chronicum

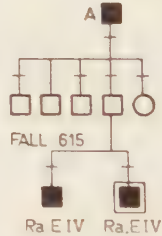
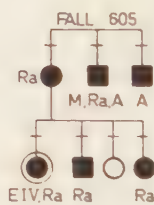
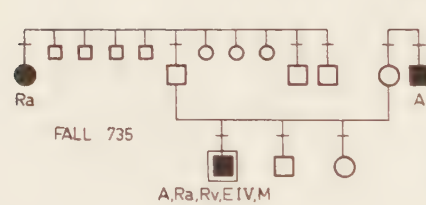
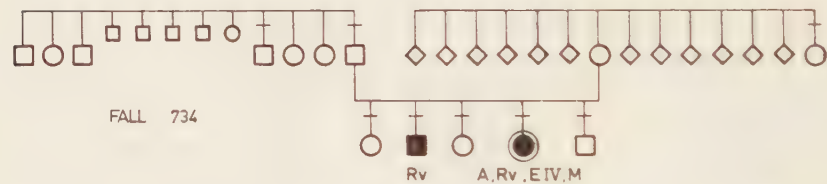
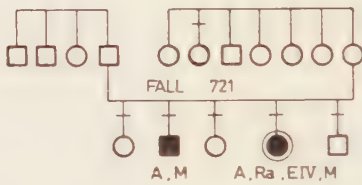
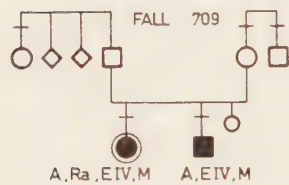
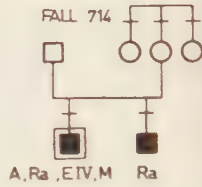
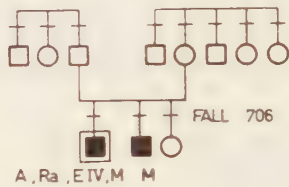
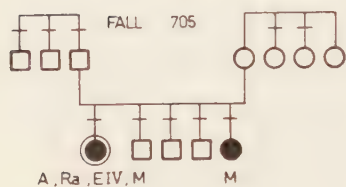
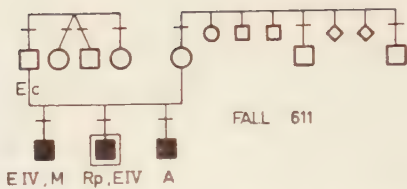
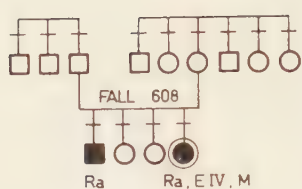
Bem.: In der Aszendenz unbelastete sowie doppeltbelastete Fälle wurden mit beiden Elternseiten abgebildet. Einfach belastete Fälle sind nur durch die belastete Elternseite dargestellt.

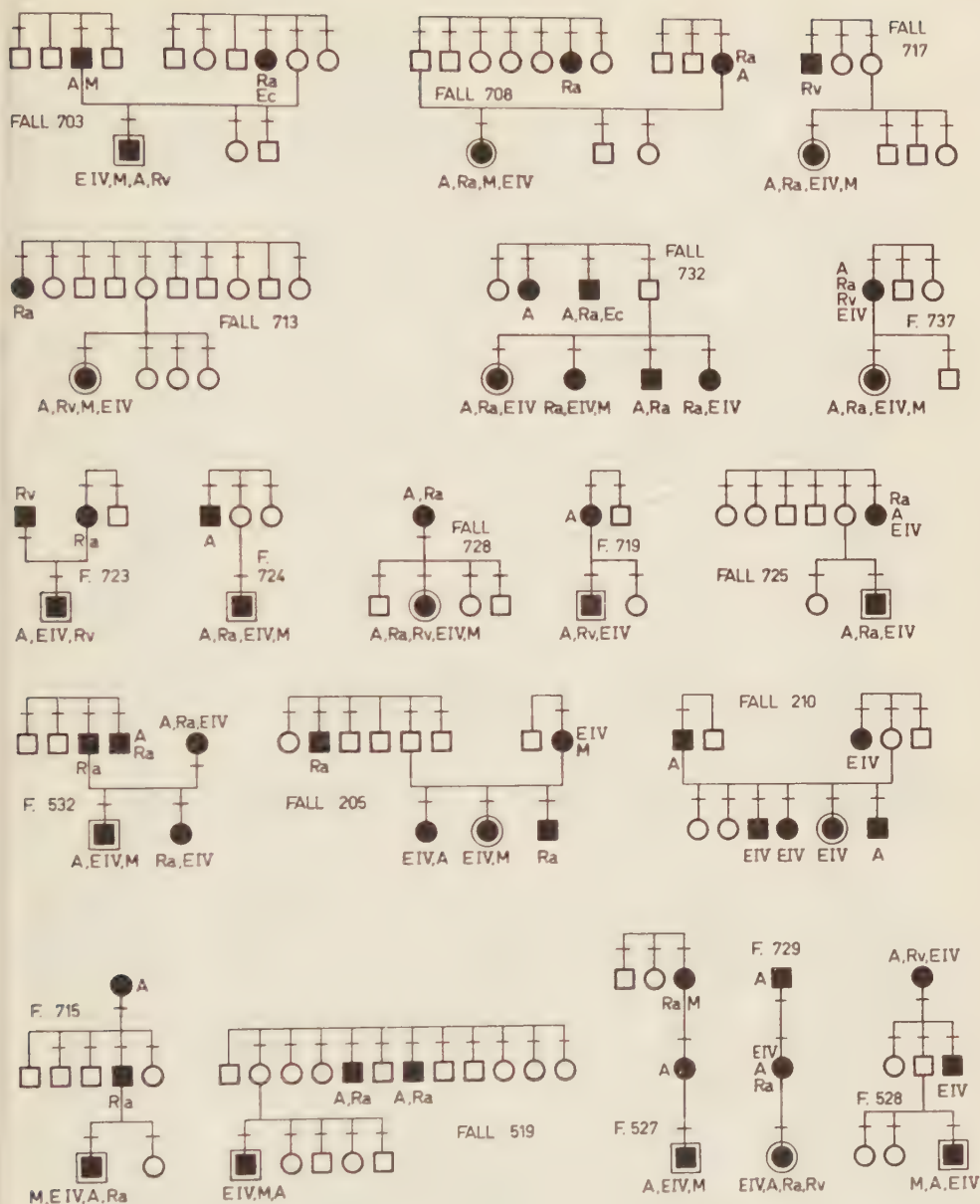
Die Stammbäume 1–104, 151–179, 301–375, 401–436 sind in der Arbeit von ALBRECHT veröffentlicht.

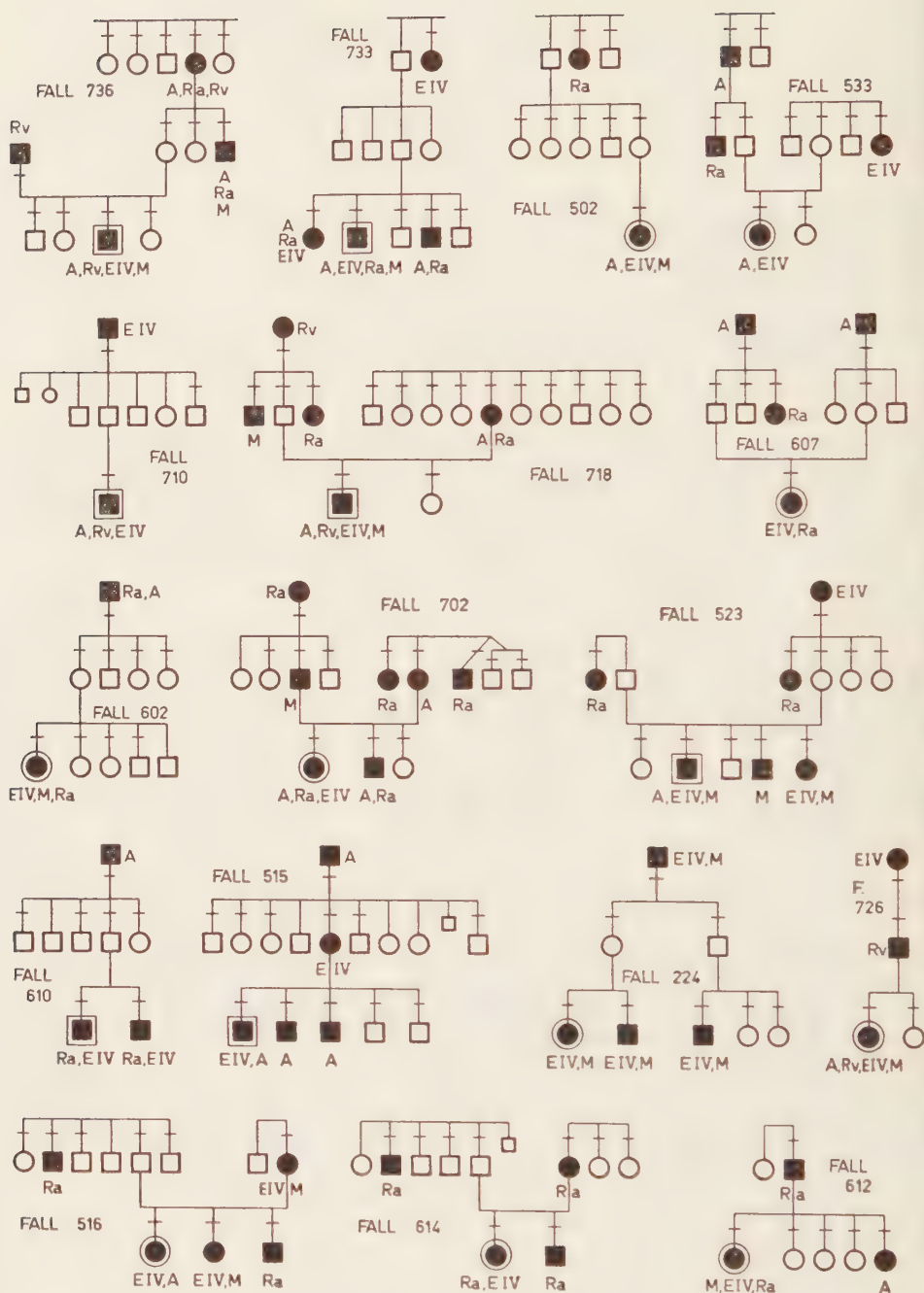


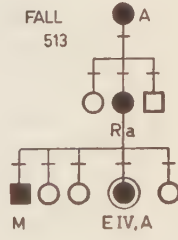
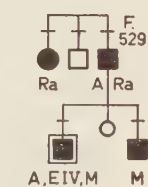
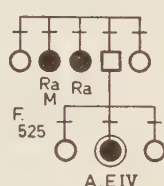
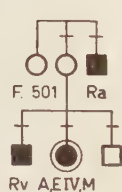












VIII. LITERATURVERZEICHNIS

- ADKINSON, J.: The behavior of bronchial asthma as an inherited character. *Genetics* 5: 363–418 (1920).
- ALBRECHT, TH.: Zur Familienpathologie von Asthma bronchiale und Rhinitis pollinosa. *Arch. Klaus-Stiftung Vererb. Forsch.* 34: 1–56 (1960).
- ALBRECHT, J. und DWERSTEG, E.: Vorkommen und Verteilung von Asthma bronchiale in Südhessen im Jahre 1953. *Allergie, Asthma* 3: 36–46 (1957).
- ALEXANDER, H. L.: An evaluation of the Skin Test in Allergy. *Ann. internat. med.* 5: 52–56 (1931).
- ANDRUP, O.: Hay fever in Norway. *Zit. M. Schwartz* (1952).
- ARSDDEL, VAN P. P. and MOTULSKY, A. G.: Frequency and Hereditability of asthma and allergic rhinitis in College Students. *Acta. genet. stat. med.* 9: 101–114 (1959).
- BAAGØE, K. H.: Mehlidiosynkrasie als Ursache vasomotorischer Rhinitis und Asthma. *Acta med. scand.* 80: 310–322 (1933). – *Klin. Wschr.* 12: 792 (1933). – Om allergiske lidelsers forekomst. *Hospitalstidende* 79: 888 (1936). – Prurigo Besnier (atopic dermatitis) and Pruritus *Acta allergol.* 2: 34–36 (1949).
- BAER, R. L.: The development of the concept of atopic dermatitis: Atopic dermatitis (Lippincott, Montreal/Philadelphia 1955).
- BALYEAT, R. M.: Perennial hay fever; diagnosis and treatment based on study of 441 cases. *South Med. J.* 22: 492 (1929).
- BANDMANN, H. J.: Eczema infantum. *Hb. Haut- u. Geschlechtskrankh. J. Jadassohn, Ergänzungswerk von A. Marchionini*, Bd. II, in Vorbereitung (Springer-Verlag, Berlin/Göttingen/Heidelberg).
- BATSCHLET, E.: Über die statistische Prüfung von Erbhypothesen *Arch. Klaus-Stiftung, Vererb. Forsch.* 33: 98–106 (1958).
- BECKER, P. E.: *Dystrophia musculorum progressiva*. (Thieme, Stuttgart 1953).
- BENEKE, F. W.: Die anatomischen Grundlagen der Konstitutionsanomalien des Menschen (Elwert, Marburg 1878).
- BERGER, W.: Die Hautindiosynkrasien bei Asthmatikern und Nichtasthmatikern. *Verh. dtsh. Ges. Inn. Med.* 40: 194 (1928).
- BERGSTRAND: zit. bei Crip, L. H.
- BESNIER, E.: Première note et observations préliminaires pour servir d'introduction à l'étude des prurigos diathésiques (dermatites multiformes prurigineuses chroniques exacerbantes et paroxystiques, du type prurigo de Hebra). *Ann. Derm. Syph.* 3: 634–648 (1892).
- BLUMENTHAL, F. und JAFFÉ, K.: Ekzem und Idiosynkrasie. (Karger, Berlin, 1933.)
- BONNEVIE, P.: Aetiologie und Pathogenese der Ekzemkrankheiten. (Barth, Leipzig 1939).
- BORCHARDT, L.: Klinische Konstitutionslehre. (Urban u. Schwarzenberg, Berlin 1930).
- BORELLI, S. und KRAFT, J. S.: Zum Konstitutionsproblem der Neurodermitis. *Hautarzt* 7: 163–168 (1956).
- BRANDT, R.: Die Abgrenzung der Neurodermitis vom chronischen Ekzem auf Grund konstitutioneller Betrachtungen. *Derm. Z.* 65: 330–338 (1933). – Beiträge zu einer Konstitutionspathologie d. Haut. I. Die Neurodermitis und ihre Abgrenzung vom chronischen Ekzem. *Z. menschl. Vererb. Konstit. Lehre*, 17: 225–257 (1933).
- BRAY, G. W.: The hereditary Factor in asthma and other allergies. *Brit. med. J.* 1: 384–387 (1930). *Recent advances in Allergy*. – (London 1934).
- BRUNSTING, L. A.: Atopic dermatitis (disseminated neuroderm. of young adults. *Arch. Derm. Chicago*, 34: 935–957 (1936).
- BUCHER, C. S. and KEELER, C. E.: The inheritance of allergy. *J. Allergy*, 5: 611–614 (1934).
- BUFFUM, W. P. and FEINBERG, B.: Bronchial asthma in three Pairs of identical Twins *J. Allergy* 11: 604–606 (1940).

- BULLEN, S. S.: Some observations on the natural history of asthma in childhood. *N. Y. St. J. Med.* 29: 545 (1929).
- CARBONERA, P. e CRESSERI, A.: Ricerche sulla eredità delle malattie allergiche. *Acta genet. med. gemell.* 1: 277-293 (1952).
- CASPER, F. J.: Über das gleichzeitige Auftreten von Asthma bronchiale und Ekzem sowie deren wechselseitige Beeinflussung im Kindesalter. *Med. Diss.* (Bonn 1937).
- CATSCH, A.: Korrelationspathologische Untersuchungen (4). *Z. menschl. Vererb. Konst. Lehre*, 25: 94-127 (1941). – Korrelationspathologische Untersuchungen (6). *Z. menschl. Vererb. Konst. Lehre*, 26: 218-240 (1943).
- CLARKE, J. A.; DONALLY, H. H. and COCA, A. F.: On the influence of heredity in Atopy. *Studies in specific hypersensitiveness. J. Immunol.* 15: 9-11 (1928).
- CLAUSSEN, O.: Asthma i Norge. En statistikk over forekomst og betydning. *Nord. Med.* 37: 525-530 (1948).
- COCA, A. F. and COOKE, R. A.: On the classification of the Phenomena of Hypersensitiveness. *J. Immunol.* 8: 163-182 (1923).
- COCA, A. F.; THOMMEN, A. A. and WALTZER, M.: *Asthma and Hay Fever.* (Ballière, Tindall and Cox, London 1931).
- COLMES, A.; GUILD, T. B. and RACKEMANN, F. M.: Influence of occupation on sensitization in man. *J. Allergy*, 6: 538 (1935).
- COOKE, R. A.: Infective asthma, indication of its allergic nature. *Am. J. Med. Sci.* 183: 309 (1932).
- COOKE, R. A. and VAN DER VEER, A.: Human sensitization. – *J. Immunol.* 1: 201-305 (1916).
- CRISP, L. H.: Allergy in identical twins. *J. Allergy*, 13: 591-598 (1942).
- CROOKE, W. G.; HARRISON, W. W. and CRAWFORD, St. E.: The incidence of allergic disease in the general Practice of Pediatrics. *J. Pediat.* 52: 20-29 (1958).
- CUENDET, J. F.: Prédisposition allergique et hérédité. *Arch. Klaus-Stiftung Vererb. Forschg.* 31: 306-310, (1956).
- CURTJUS, F.: *Konstitution.* Hdb. d. Inn. Med. 4. Aufl. Bd. VI/I, 1-337 (1954).
- CZERNY, A.: Die exsudative Diathese. *Jb. f. Kinderheilk.* 11: 199-221 (1905).
- DAHLBERG, G.: *Mathematical methods for population genetics.* (Karger, Basel/New York 1948).
- DAHLBERG, G.: Die Vererbung der allergischen Disposition. *Fortschritte der Allergielehre*, herausgegeben von P. KALLÖS. (Karger, Basel/New York 1939).
- DIEHL, K. und VERSCHUER, O. V.: Erbuntersuchungen an tuberkulösen Zwillingen. *Beitr. Klin. Tuberk.* 75: 206-215 (1930).
- VAN DISHOEK, H. A. E. und ROUX, D. J.: De Pathogenese van de Overvoeligheid voor meel en persulfaat bij meelarbeiders. *Ned. T. Genesek.* 11: 2320-2326 (1940.)
- DOELEMANN, F.: *Zit. Quarles van Ufford* (1958).
- DOERR, R.: Die Anaphylaxie I. in «Die Immunitätsforschung», Vol. 6, (Springer, Wien, 1950). – Die Anaphylaxie I. in «Die Immunitätsforschung», Vol. 7, (Springer, Wien, 1950). – Die Anaphylaxie II. in «Die Immunitätsforschung», Vol. 7, (Springer, Wien, 1951). – Allergie. In «Die Immunitätsforschung», Vol. 8, (Springer, Wien 1951).
- DORN, H.: Erbbiologische Betrachtungen zum Allergieproblem. *Z. Haut-Geschl. Kr.* 23: 23: 5-10 (1957).
- DRAKE, J. A.: The asthma-eczema-prurigo complex. *Brit. J. Derm.* 40: 407-414 (1928).
- DRAPER, G.: *Human constitution.* (Saunders, Philadelphia and London 1924).
- DRINKWATER, H.: Mendelian heredity in asthma. *Brit. med. J.*, 1: 88 (1909).
- EDGREN, G.: Prognose und Erblichkeitsmomente bei Ekzema infantum. *Med. Diss.*, (Upsala 1943).
- EHRSTRÖM, M. Ch.: *Intermedicinska undersökninger po Nord-Grönland, 1948-1949.* *Nord. Med.* 44: 1707 (1950).

- ENGEL, A.; HAGGSTRÖM, C. E. and SALÉN, E. B.: Unspezifische «desensibilisierende Behandlung» bei allergischen Zuständen. *Acta med. scand. suppl.* 59: 444 (1934).
- ERIKSON-LIHR, Z.: Allergic management and problems in different parts of the world: Finland. III^e Congr. Int. Allergol. 789–796, (Flammariion, Paris 1958).
- FETSCHER, R.: Zur Vererbung des Heuschnupfens. *Arch. Rassen-Ges. Biol.* 19: 187–189 (1927).
- FINEMANN, A. H.: Discussion to B. Ratner: Does heredity play a rôle in the pathogenesis of allergy? *J. Allergy*, 8: 275 (1937).
- FRANCESCHETTI, A.; KLEIN, D.; FORNI, S. and BABEL, S.: Social aspects of heredity in ophthalmology. *Int. Ophth. Kongress London 1950*, pp 157–283.
- FRANCESCHETTI, A. und SCHNYDER, U. W.: Versuch einer klinisch-genetischen Klassifikation der hereditären Palmo-Plantar-Keratosen unter Berücksichtigung assoziierter Symptome. *Dermatologica*, 120: 154–178 (1960).
- FRUGONI, C. et SERAFINI, U.: Etat actuel de la question de l'asthme en Italie. 2^e Congr. int. de l'asthme, pp, 436, 502. *L'expansion Scientifique Franç.* (Paris, 1950).
- GENEVRIER, R.; MICHELET, L. et CLAUDE, M.: Dans quelle mesure l'asthme est-il une allergie à la poussière domestique. *Sem. Hôp.* 33: 1546 (1957).
- GIANI, E. et CARBONERA, P.: Contribution à l'étude de la transmission héréditaire de l'asthme des foin. 1^{er} Congr. int. d'Allerg., 456–459. (Karger, Basel/New York 1951)
- GRAM, H. C.: Asthma bronchiale. *Nord. Med.* 3: 616–625 (1931).
- GRANT, G.: *Acta allergol.* 2: 37 (1957).
- GROWE, M. H. and HERMAN, N. B.: Intracutaneous tests in normal individuals. *J. Allergy*, 7: 108 (1936).
- GUTMANN, M. J.: Allergic management and problems in different parts of the world: Israel. III^e Congr. Int. Allergol., 803–813, (Flammariion, Paris 1958).
- HAAG, F. E.: Konstitution und allergische Krankheiten. *Jb. allerg. Kr.* 1: 1–98 (1937).
- HADORN, E.: Grundlagen zur Beurteilung von Erbkrankheiten in «Vom Symptom zur Diagnose» von W. Hadorn, (Karger, Basel, 1960).
- HAYOS, K.: Die Rolle der konstitutionellen und konditionellen Faktoren in der Pathogenese des Asthma bronchiale. *Wien. Arch. Inn. Med.*, 13: 193–206 (1927).
- HALD, E.: 200 Cases of allergic nasal affections. *Acta oto-laryng.*, Stockh. 31: 23 (1943).
- HANHART, E.: Über die konstitutionelle Disposition zu Idiosynkrasien und ihre Vererbung. *Verh. schweiz. Naturf. Ges.*, 164–165, (1925). – Erbkrankheit der Idiosynkrasien, I. Einleitung: 1110–1113, – II. Das Heufieber als Leitsymptom allergischer Veranlagung: 1163–1166. – III. Das idiosynkrasische Bronchialasthma: 1757–1760, 1799–1801, 1877–1881, 1916–1919, 1993–1996. *Dtsch. med. Wschr.* 60 (1934). – Zur Kenntnis der Beziehungen zwischen affektiver und vegetativer Übererregbarkeit (Konstitutionsanalyse eines «vegetativen Déséquilibré»). *Der Nervenarzt* 7: 57–68, 116–125 (1934). – Über die Vererbung von Anlagen von Idiosynkrasien. *Nachforschungen in Ärztefamilien und Patriziersippen. Forschungen und Fortschritte*, 11: 217–219 (1935). – Erbkrankheit der Idiosynkrasien. IV. Die idiosynkrasische Migräne. 2006–2010/2050–2053, 2084, 2088, *Dtsch. Med. Wschr.* 62 (1936). – V. Die Idiosynkrasien gegen Nahrungsmittel: 1753–56, 1791–94, 1827–32, 1877–82, 1912–15, 1937–41, *Dtsch. Med. Wschr.* 63 (1937). – Erbpathologie der sog. Entartungszeichen der allerg. Diathese u. der rheumat. Erkrankungen. In *Hb. Erbbiol. d. Menschen*, Vol. 2: 577–606, (Springer, Berlin 1940). – Zur Erbbiologie der Arznei-Idiosynkrasien. *Arch. Klaus-Stiftung Vererb. Forsch.* 20: 495–498 (1945). – Glottisödem und dessen Beziehungen z. Allergie. *Arch. Klaus-Stiftung Vererb. Forsch.* 22: 380 (1947). – Konstitutionsprobleme der Allergie. *Int. Arch. Allergy and Appl. Immunol.* 2: 244–251 (1951). – Die Bedeutung der Konstitution u. Vererbung für die Manifestation allergischer Krankheiten. *Congr. Ber. 1. Int. Allergiekongr.*, pp 398–408, (Karger, Basel/New York, (1952). – Die Rolle der Erbfaktoren bei der Entstehung alimentärer Allergien.

- Int. Arch. Allergy, 3: (Suppl.) 68 (1952). – Vererbung u. Konstitution bei Allergie. in K. Hansen: Allergie, pp. 169–198, (Thieme, Stuttgart 1957).
- HANSEL, F. K.: Allergy of the nose and paranasal sinuses. (Mosby, St. Louis 1936).
- HARVALD, B. and HAUGE, B.: A Catamnestic Investigation of Danish Twins. Danish med. Bull., 3: 150–158 (1956).
- HAXTHAUSEN, H.: Untersuchungen über Cutanreaktionen bei Hautkrankheiten. Arch. Derm. Syph. Berlin 151: 85–88 (1926).
- HAYNAL, A.: Zur familiären Häufigkeit der Atopien unter Berücksichtigung sozialer Auswahl faktoren. Arch. klin. exp. Derm., 208: 632–645 (1959).
- HEBALD, S.: Discussion to L. H. Crip: Allergy in identical twins. J. Allergy, 13: 596–597 (1942).
- HEIERLI-FORRER, E.: Zur Klinik und Genetik der hereditären papulösen Palmoplantar-keratosen. Dermatologica, 119: 309–327 (1959).
- HELLERSTRÖM, S. and LIDMAN, H.: Studies of Besnier's Prurigo (atopic dermatitis) Acta dermat.-vener. 36: 11–22 (1956).
- HENRIKSEN, S. D.: Allergiske reaktioner hos eenæggede tvillinger. Nord. med. 4: 3087 (1939).
- HLAVACEK, V.: Allergic symptoms on the mucous membrane of the respiratory tract of bakers and millers. Acta oto-laryng. Stockh. 26: 358–366 (1938).
- HÖCKER, H.: Konkordantes Auftreten eines exsudativen Ekzematoids bei einigen weiblichen Zwillingen Hautarzt, 4: 21–24 (1953).
- HORNECK, K. G.: Zur Erbpäthologie der allergischen Erkrankungen Z. menschl. Vererb. Konstit. Lehre, 24: 161–233 (1940).
- HRUSZEK, H.: Zur Frage der Erblichkeit des Ekzems, insbesondere der Neurodermitis. Derm. Wschr. 106: 239–240 (1938).
- JADASSOHN, W.: Arbre généalogique typique d'une malade atteinte de névrodermite. J. gén. hum., 5: 282 (1956).
- KAHN, J. S.: Discussion to B. Ratner: Does heredity play a rôle in the pathogenesis of allergy? J. Allergy, 8: 274 (1937).
- KAIJSER, R.: Über nutritive abdominelle Allergie. Med. Diss. (Stockholm 1946).
- KÄMMERER, H.: Allergische Krankheiten in Hb. Inn. Med., Vol. 6/I. (Springer, Berlin 1954).
- KÄMMERER, H. und MICHEL, H.: Allergische Diathese und allergische Erkrankungen. – (Bergmann, München 1956).
- KERN, R. A.: Perennial allergic rhinitis. Med. Clin. N. Amer. :1375 (1948)
- KLUNKER, W.: Zur Frage der Solitärfälle. Arch. Klaus-Stift Vererb. Forschg. (1960). Über Auftreten und Häufigkeit verschiedener Stammbaumformen bei unregelmäßiger Dominanz. Acta genet. stat. med. (1960).
- KLUNKER, W. u. SCHNYDER, U. W.: Über die Bedeutung der Genetik für die Klassifizierung der Allergien. Int. Arch. Allergy, 15: 360–366 (1959).
- KNOTT, F. A.; ORIEL, G. H. and WITTS, L. J.: Report of the asthma clinic 1928–1930. Guys' Hosp. Rep. 80: 421 (1930).
- KOCHS, A. G.: Untersuchungen zur Konstitutions- u. Erblichkeitsfrage bei der atopischen Dermatitis (Neurodermitis). Arch. Derm. Syph. Berlin 193: 363–405 (1951).
- KÖNIG, O.: Kasuistik des Asthmas. Med. Welt. 2: 682 (1928).
- KORTING, G.: Zur Pathogenese des Endogenen Ekzems. (Thieme, Stuttgart 1954).
- KRETSCHMER, E.: Körperbau und Charakter. (Berlin Springer, 1951).
- KÜHNEL, G.: Die Indexberechnung der weiblichen Körperbautypen. – Z. Neurol., 134: 528–555 (1931).
- LABHART, A.: Orale Diabetes-Behandlung. Z. ärztl. Fortbild. 47: 361–371 (1958).
- LENZ, F.: Die Methoden menschlicher Erbforschung: 4. Die Zwillingsmethode, in E. Bauer, E. Fischer u. F. Lenz: Menschliche Erblehre u. Rassenhygiene, Vol. 1: pp. 641–657, (Lehmann, München 1936).

- LINKO, E.: On allergic rhinitis and bronchial asthma in bakers. *Ann. med. int. Fenn.*, 36: 98–111 (1947).
- LUXENBURGER, H.: Die Zwillingsforschung als Methode der Erbforschung beim Menschen, in *Hb. Erbbiol. des Menschen*, Vol. 2: pp 213–248, (Springer, Berlin, 1940).
- MARCHIONNI, A.; BORELLI, S. und EICHHOFF, D.: Konstitutions-, Umwelt- und Klimafaktoren bei der konstitutionellen Neurodermitis. III^e Congr. Int. d'Allergol. pp. 609–620, (Flammarion, Paris 1958).
- MARTIN, R.: Lehrbuch der Anthropologie in systematischer Darstellung. Vol. 1 u. 2. (Fischer, Stuttgart 1957, 1959).
- MAYR, J. K.: Zur Vererbbarkeit des Ekzems. *Arch. Derm. Syph. Berlin* 171: 612–621 (1935).
- MEARA, R. H.: Skin reactions in atopic eczema. *Brit. J. Derm.*, 67: 60–64 (1955).
- MELTZER, S. J.: Bronchial Asthma as a phenomenon of anaphylaxis. *J. amer. med. Ass.* 55: 1021 (1910).
- MENAGH, F. R.: The results of treatment in bronchial asthma. *Ann. clin. Med.* 5: 656 (1927).
- MEYER-STEINER, TH. und SUDHOFF, K.: Geschichte der Medizin im Überblick mit Abbildungen. (Fischer, Jena 1950).
- NEF, J.: Der Heuschnupfen. Eine genetisch-soziologische Studie. *Med. Diss.* (Zürich 1960).
- NEUSSER, v. E.: Zur Diagnose des Status thymicolymphaticus. (Wien und Leipzig 1911).
- NEXMAND, P. H.: Clinical studies of Besnier's Prurigo. (Rosenkilde and Bagger, Copenhagen 1948).
- NIERMANN, H.: Bericht über 230 Zwillinge mit Hautkrankheiten. *Z. menschl. Vererb. Konstit. Lehre*, 23: 483–487 (1958).
- O'KEEFE, E. S. and RACKEMANN, F. M.: Studies in Asthma. *J. amer. med. Ass.* 92: 883 (1924).
- OPITZ, H.: Umfrage über die derzeitige Häufigkeit und diätetische Behandlung des Ekzems. *Kinderärztl. Praxis*, 23: 116 (1955).
- ORIE, N. G. M.: zit. Quarles van Ufford (1958).
- PESHKIN, M. M.: The incidence and significance of Eczema, Urticaria and angioneurotic oedema. *Am. J. Dis. Child.*, 32: 862 (1926).
- PESTALOZZI, C.: Zur Frage der Bäcker-Rhinitis und des Bäcker-Asthmas. *Med. Dis.* (Zürich, 1955).
- PIRQUET, v. C.: Allergie. – *Münch. med. Wschr.* 53: 1457–1458 (1906).
- PFAUNDLER, v. M.: Erbpathologie der Diathesen. in *Hb. Erbbiol. d. Mensch.*, Vol. 2, pp. 640 (Springer, Berlin, 1940).
- PLATTNER, W.: Metrische Körperbaudiagnostik. *Z. Neurol. Psychiat.* 151: 374–404 (1934). – Das Körperbauspektrum. *Z. Neurol. Psychiat.*, 160: 703–712 (1938).
- PRÄUSNITZ, G. und KÜSTNER, H.: Studien über die Überempfindlichkeit. *Zbl. Bakt.* 86: 160 (1921).
- QUARLES VAN UFFORD, W. J.: Allergic management and problems in different parts of the world: Netherlands. III^e Congr. Int. Allergol., pp. 897–913, (Flammarion, Paris 1958).
- RACKEMANN, F. M.: Clinical allergy. Asthma and hay fever. (New York, 1931.)
- RACKEMANN, F. M. and SIMON, F. A.: Technic of intracutaneous tests and results of routine tests in normal persons. *J. Allergy*, 6: 184 (1935).
- RAPIN, E.: Des angioneuroses familiales. *Rev. méd. Suisse rom.* 27: pp. 649, 737, 809, 905 (1907).
- RATNER, B.: Allergy. Anaphylaxis and Immunotherapy. (Baltimore 1943).
- RATNER, B.; SILBERMAN, D. E. and GREENBURGH, J. E.: Allergy in Childhood. IV. Does heredity determine the age of onset? *J. Allergy*, 12: 272–278 (1941).
- REHSTEINER, R.: Beiträge zur Kenntnis der Verbreitung des Heufiebers. *Med. Diss.* (Zürich, 1926).

- RICHARDS, M. H. and BALYEAT, R. M.: The inheritance of allergy with special reference to migraine. *Genetics*, 18: 129–146 (1933).
- RICHET, DH. et PORTIER, P.: De l'action anaphylactique de certains venins. *C. R. Soc. Biol.*, 54: 170 (1902).
- RITTER, R.: Zur Frage der Vererbung der allergischen Diathese. *Arch. Rassen-Ges. Biol.*, 30: 289 (1936).
- RIVIÈRE, B. DE LA J. J.: Over allergische Huidreacties bij nichtallergische Personen. *Med. Diss. (Leiden, 1932)*.
- ROST, G. A. und KELLER, PH.: Über die Spätperiode der exsud. Diathese. *Msehr. Kinderheilk.*, 44: 49–60 (1929).
- ROST, G. A. und MARCHIONINI, A.: Asthma-Ekzem, Asthma-Prurigo und Neurodermitis als allergische Krankheiten. *Würzburg. Abh. prakt. Med.*, 27: 337–400 (1932).
- SACHSSE, H.: Über die Vererbung allergischer Krankheiten, insbesondere des Heuschnupfens. *Z. menschl. Vererb. Konstit. Lehre*, 22: 165–181 (1939).
- SALÉN, E. B. and JUHLIN-DANNFELT, C.: Über das Vorkommen von sog. latenter Allergie. *Acta med. scand.* 86: 505–569 (1935).
- SENNERTUS: Zit. Schwartz. M.
- SERAFINI, U. et DI NARDO, U.: L'allergie et son retentissement social dans les différents pays: Italie. III^e Congr. Int. Allerg., pp. 859–879. (Flammarion, Paris 1958).
- SERVICE, W. C.: The incidence of major allergic diseases in Colorado Springs. *J. amer. med. Ass.*, 112: 1034–2037 (1939).
- SIEGEL, W.: Das Asthma. – (Jena 1912).
- SIEGEL, S. and SEIDEMAN, T.: Latent atopy and the incidence of the atopic state. *J. Allergy*, 25: 20 (1954).
- SIEMENS, H. W.: Die Zwillingspathologie: Ihre Bedeutung, ihre Methodik, ihre bisherigen Ergebnisse. (Springer, Berlin 1924). – Die Krisis der Konstitutionspathologie. *Münch. med. Wschr.* 81: 515–520 (1934).
- SIEMENS, H. W. und JAGTMAN, G. G.: Spontane Heilung von Ekzemen bei Aufnahme ins Krankenhaus. *Hautarzt*, 2: 99–102 (1952).
- SIMON, F. A.: Allergy in identical twins (zit. Criepe, L. H.).
- SPAICH, D. und OSTERTAG, M.: Untersuchungen über allergische Erkrankungen bei Zwillingen. *Z. menschl. Vererb. Konstit. Lehre*, 19: 731–732 (1936).
- SPAIN, W. C. and COOKE, R. A.: Studies in specific hypersensitiveness. IX. The familial occurrence of hay fever and bronchial asthma. *J. Immunol.*, 9: 521–569 (1924).
- SPOUJITSCH, V.: L'allergie et son retentissement social dans les différents pays: Yougoslavie. III^e Congr. Int. Allergol., pp. 881–896, (Flammarion, Paris 1958).
- STOCKS, P.: Studies on Medical and Populations. zit. Williams, D. A. (1958).
- SULZBERGER, M. B.: Atopic dermatitis (Symposium). Rapport XI. Int. Derm. Kongr. Stockholm 1957.
- SULZBERGER, M. B. and GOODMAN, J.: The relative importance of specific skin hypersensitivity in adult atopic dermatitis. *J. amer. med. Ass.*, 106: 1000–1003 (1936).
- SCHMIDT-KEHL, L.: Über den Vererbungsmodus bei den allergischen Krankheiten. *Arch. Rassen-Ges. Biol.*, 27: 175 (1933).
- SCHNITZER, A.: Die Bedeutung der Testproben bei Neurodermitis disseminata. *Dermatologica*, 86: 111–116 (1942).
- SCHNYDER, U. W.: Neurodermitis und Allergien des Respirationstraktes. *Dermatologica*, 110: 298–311 (1955). a Neurodermitis constitutionalis sive atopica, 1. Teil, Hb. Haut- u. Geschl. Kr. J. Jadassohn, Ergänzungswerk von A. Marchionini, Bd. II (Springer, Berlin/Göttingen Heidelberg). – The importance of intracutaneous tests in various types of constitutional Neurodermatitis. *Int. Arch. Allerga*, 11: 64–72 (1957). – Zur Allergologie und Familienpathologie der Atopien. *Dermatologica*, 116: 283–286 (1958).
- SCHUPPLI, R.: Über den Wert der Testproben zur Diagnose der allergischen Krank-

- heiten. Symposium Ciba 1: 42-49 (1953). – Allergieprobleme des Asthma bronchiale. Int. Arch. Allergy, 7: 170-183 (1955).
- SCHWARTZ, M.: Heredity in Bronchial Asthma. A clinical and genetic study of 191 Asthma Proband and 50 Proband with Baker's Asthma. Acta allergol. Suppl. II (1952).
- TIEFENSEE, K.: Die regionäre Verteilung des Asthma bronchiale in Ostpreußen. Schr. Königsb. gelehrte Ges. (naturwiss. Kl.), 3: 167 (1926).
- TIPS, R. L.: A study of the inheritance of atopic hypersensitivity in man. Amer. J. hum. genet. 6: 328-343 (1954).
- TOURAINÉ, A.: Classification des épidermolyses bulleuses. Ann. Derm. Syph. 8: 221 (1942).
- TROUSSEAU, A.: Clinique médicale de Hôtel de Dieu de Paris. Vol. 2, pp. 460, (Paris 1873).
- URBACH, E.: Analysis of 452 asthmatic ward cases. Int. Clinics, 4: 89 (1940).
- VAUGHAN, W. T.: Minor allergy. – J. Allergy, 5: 184 (1934).
- VERSCHUER, O. v.: Die Zwillingsforschung im Dienste der inneren Medizin. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 64: 262-273 (1959).
- VOWELS, M.; WARIN, R. P. und APLEY, J.: Infantile Eczema. Observations on Natural History and Prognosis. Brit. J. Derm. 67: 182 (1956).
- WALKER, R. B. and WARIN, R. P.: The incidence of eczema in early childhood. Brit. J. Derm. 68: 182 (1956).
- WEICHARDT: Zit. bei VAUGHAN, T. W.
- WESTPHAL, K.: Konstitution, Wesen, Bedeutung und Umstimmung. (Leipzig 1935).
- WIENER, A. S.; ZIEVE, J. and FRIES, J. H.: The inheritance of allergic disease. Ann. Eugen., 7: 141-162 (1936).
- WILDFÜHR, G.: Erfahrungen mit Allergietestung. Allergie, Asthma, 1: 108 (1955).
- WILLIAMS, D. A.: Allergic management and problems in different parts of the world: Great Britain. III^e Congr. Int. Allergol.: pp 923-933, (Flammarion, Paris 1958).
- WILLIAMS, D. H.: Management of atopic dermatitis in children, control of the maternal rejection factor. Arch. Derm. Chicago 63: 545-560 (1951).
- WINKENWERDER, W. R. and GAY, L. N.: Perennial allergic rhinitis. Bull. Johns Hopkins Hosp., 61: 90 (1937).
- WISE, F. and SULZBERGER, M. B.: Editorial remarks in Year Book of Dermatology and Syphilology. Yr. Bk. (Chicago 1933).
- WITTS, L. J.: Clinical data on asthma. Lancet, 226: 275 (1934).
- WOLFF-EISNER, A.: Das Heufieber. – Lehmann, München (1906).
- WOODWARD, F. D. and SWINEFORD, O.: Allergic rhinitis. Arch. oto-laryngol. Stockh., 34: 1123 (1941).
- WORINGER, P.: De l'eczéma à l'asthme. Bull. Soc. pédiatr., 36: 406 (1938).
- ZIPPERLEN, V. R.: Über das örtliche Vorkommen von Asthma bronch. in Württemberg und Hohenzollern. Arch. Hyg., 113: 1-18 (1934).

Haemophilie B

Genetische, klinische und gerinnungsphysiologische Aspekte
(Untersuchungen an einem weitverbreiteten Bluterstamm)

Hemophilia B

Genetics, Hematology and Clinical Aspects
(Investigation on a Wide-Spread Kindred of Hemophiliacs)

von

J. K. MOOR-JANKOWSKI,
H. J. HUSER, S. ROSIN, G. TRUOG,
MARIA SCHNEEBERGER, M. GEIGER

VIII + 234 S., 14 Abb., 32 Tab., 7 Tafeln sFr. 34.-

Separatum Vol. 7, No. 4 et Vol. 8, No. 1 «Acta Genetica et Statistica Medica»

In der vorliegenden Arbeit sollen die genetischen, die klinischen und die gerinnungsphysiologischen Aspekte der Haemophilie B am Beispiel eines weitverbreiteten Bluterstammes erörtert werden. Der dabei untersuchte Stamm der Bluter von Tenna, Graubünden, Schweiz, läßt sich über mehr als drei Jahrhunderte und 13 Generationen auf ein Stammelternpaar zurückverfolgen, dessen Nachfahren mit 3072 Personen weitgehend vollständig erfaßt werden konnten. Die genaue Aufarbeitung dieses Materials anhand der Originalquellen und unter Quellenangabe, die tabellarische Zusammenstellung der genetischen, genealogischen, klinischen und gerinnungsphysiologischen Daten sowie die graphische vollständige Wiedergabe der Nachfahrentafel bildet mit Ausblicken auf die sich ergebende weitere Fragestellung den Hauptteil dieses Buches. – In einem zweiten Abschnitt erfolgt sodann auf Grund des gegebenen Materials eine Berechnung der Fertilität und der Sterblichkeit im untersuchten Bluterstamm. – Ein dritter Abschnitt widmet sich schließlich vorwiegend der Besprechung der klinischen Merkmale der vorliegenden Haemophilie B und bringt sie in Zusammenhang mit den Ergebnissen der gerinnungsphysiologischen Untersuchungen, welche in extenso zusammengestellt werden. Nach der Prüfung der Frage allfälliger Genkoppelungen wird schließlich in diesem Abschnitt ein Überblick über den heutigen Stand der Genetik der Gerinnungsfaktoren gegeben und so versucht, die am Beispiel der Haemophilie B durchgeführten Untersuchungen in einem weiteren Zusammenhang zu fassen.

BASEL (Switzerland)

S. KARGER

NEW YORK